

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Direktor: Professor Dr. M. Frimmer
und

aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Tropon-Werke Köln-Mülheim
Leiter: Dr. med. H. Jacobi

Die motilitätshemmende Wirksamkeit von Substanzen
mit stimulierender Wirkung auf die adrenergen β -Rezeptoren
in Abhängigkeit von der Trächtigkeitsdauer,
geprüft am isolierten Uterus der Ratte.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei dem Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Oluyimika Olumide Thompson
Tierarzt aus Lagos/Nigeria

Gießen 1972

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. M. Frimmer
und
aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Tropon-Werke Köln-Mülheim
Leiter: Dr. med. H. Jacobi

Die motilitätshemmende Wirksamkeit von Substanzen
mit stimulierender Wirkung auf die adrenergen β -Rezeptoren
in Abhängigkeit von der Trächtigkeitsdauer,
geprüft am isolierten Uterus der Ratte.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei dem Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Oluyimika Olumide Thompson
Tierarzt aus Lagos/Nigeria

Gießen 1972

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin in Gießen.

Dekan: Professor Dr. G. Lämmle.

Berichterstatte: Professor Dr. M. Frimmer.

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Juli 1972.



Gießen 1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Verwendete Substanzen	4
III. Methode	6
1. Apparativer Aufbau	6
2. Tyrodelösung	8
3. Versuchstiere	8
4. Einteilung der Versuchsgruppen nach Trächtigkeitstagen	9
5. Gewinnung der Uteruspräparate	11
6. Applikation der Prüfsubstanzen	11
7. Auswertung des uterusrelaxierenden Effektes	14
8. Bestimmung der Dosiswirkungskurven, statistische Auswertung	14
9. Die Bestimmung der Uterus-Volumina	30
IV. Ergebnisse	30
V. Diskussion	34
VI. Schlußfolgerung	40
VII. Zusammenfassung	41
VIII. Literaturverzeichnis	44
IX. Lebenslauf	

I. Einleitung und Problemstellung

Die medikamentöse Hemmung übermäßiger spontaner Kontraktionen des Uterus im Laufe einer Schwangerschaft, insbesondere des vorzeitigen Einsetzens der Wehentätigkeit am Ende einer Gravidität ist ein Problem, das bis vor kurzem nur unbefriedigend gelöst werden konnte.

In den letzten Jahren wurden Substanzen gefunden, die einen uterusrelaxierenden Effekt besitzen und mit zum Teil befriedigendem Erfolg bei dieser Indikation eingesetzt werden konnten. Es handelt sich hierbei um Abkömmlinge von Katecholaminen, die eine Hemmung der Uterusmotilität durch Stimulierung der adrenergen β -Rezeptoren besitzen [ARIËNS u. Mitarb. (1963), BAILER und WOLFF (1967), BISHOP und WOUTERSZ (1961), CIBILS und HENDRICKS (1961), CRETIUS u. Mitarb. (1967), HÜTER (1968), HÜTER und RÜTTGERS (1969), JUNG u. Mitarb. (1971), KEPP und WOLFF (1967), KRAPOHL u. Mitarb. (1968), LISH u. Mitarb. (1960), MOSLER (1966, 1969), SCHUH (1970), WOLFF (1968)] . Besondere praktische Bedeutung haben in dieser Hinsicht bisher erlangt: Buphenin [BAILER und WOLFF (1967), HÜTER (1968), JUNG u. Mitarb. (1971), MOSLER (1966) MOSLER und SCHWALM (1965), WOLFF (1967, 1968)] , Isoxsuprine [BAYER (1964), BISHOP und WOUTERSZ (1961), BRÜCKE u. Mitarb. (1956), CIBILS und HENDRICKS (1961), HENDRICKS (1964), KRAPOHL u. Mitarb. (1968), LISH u. Mitarb. (1960), RÜTTGERS (1967), WOLFF (1966)] , Orciprenalin [TYACK u. Mitarb. (1971)] und einige neuere, zum Teil noch nicht auf dem pharmazeutischen Markt erhältliche Versuchssubstanzen wie: 1-(3-Hydroxyphenyl)-2-(3-phenyl-2-methylprop-2-ylamino)äthanol-p-aminobenzoat (Versuchssubstanz der Tropon-Werke, D 791 A/TV 399) [JUNG und Mitarb. (1971), LORENZ (1970), LORENZ und Mitarb. (1971)], 3,5-Dihydroxy- α -(1-methyl-2-(4-hydroxyphenyl)äthylaminomethylbenzylalkohol (Versuchspräparat der Firma Boehringer, Ingelheim, Th 1165a) [JUNG u. Mitarb. (1971)] und 4-Hydroxy- α -[1-(2-(4-hydroxyphenyl)äthylamino)äthyl] benzylalkohol (Versuchspräparat der Firma Philips-Duphar GmbH, Ritodrine, Du -21220) [WESSELIUS DE CASPARIS u. Mitarb. (1971), LANDESMAN u. Mitarb. (1971)] .

Alle genannten Substanzen sind im weitesten Sinne Abkömmlinge von Noradrenalin, Adrenalin oder Isoprenalin.

Der uterusrelaxierende Effekt infolge einer Stimulation auf die adrenergen β -Rezeptoren ist bei Adrenalin und Isoprenalin seit langem bekannt [CIECIOROWSKA und TELKO (1961), GANS und PROODY (1968), GARRET (1954), GREEF und HOLZ (1951), HOLZ und WÖLFFERT (1937), KAISER (1950), KAISER und HARRIS (1950), MAHON u. Mitarb. (1966), SCHUH (1970), TOTHILL (1967)] . Auch Noradrenalin besitzt noch einen schwachen stimulierenden Effekt auf die adrenergen β -Rezeptoren, doch ist hier wahrscheinlich die gleichzeitige Stimulation auf die α -Rezeptoren so stark, daß die Verbindung zumindest beim Menschen zu einer Uteruskontraktion führt [CIBILS u. Mitarb. (1962), TELKO (1960)] .

Adrenalin und Isoprenalin besitzen neben der uterusrelaxierenden Wirkung jedoch einen derart starken Effekt auf das Herz und Kreislaufsystem, daß sie zur therapeutischen Anwendung bei vorzeitigem Wehenbeginn nicht infrage kommen. Hingegen sind bei Buphenin und Isoxsuprine sowie den genannten Versuchssubstanzen die Nebenwirkungen auf den Kreislauf so gering, daß sie weitgehend gefahrlos therapeutisch zur Uterusrelaxierung verwendet werden können [HENDRICKS u. Mitarb. (1961), HÜTER (1968), JUNG u. Mitarb. (1971), SCHUH (1970), WOLFF (1968)] .

Bisher sind alle Versuche, um die spontanen übermäßigen Kontraktionen der Gebärmutter medikamentös zu hemmen, kurz vor der Geburt bei vorzeitigem Wehenbeginn durchgeführt worden. Das therapeutische Ziel war in erster Linie die Verhinderung einer Frühgeburt. Auch die tierexperimentelle pharmakologische Prüfung von wehenhemmenden Substanzen erfolgte häufig am Uterus trächtiger Versuchstiere kurz vor dem normalen Wurftermin [LORENZ (1970), RÜTTGERS (1967)] . Übermäßige spontane Kontraktionen des Uterus kommen aber nicht nur während des späten Stadiums der Gravidität vor, auch bei der drohenden Frühgeburt (Abort oder abortus imminens) dürfte das Auftreten von Uteruskontraktionen eine wesentliche Rolle spielen.

Aus diesen Gründen erschien es interessant zu prüfen, wie weit Substanzen mit uterusrelaxierender Wirkung infolge einer Sti-

mulation der adrenergen β -Rezeptoren in der Lage sind, auch in früheren Stadien einer Gravidität Uteruskontraktionen zu hemmen. Als Versuchsobjekt für diese Untersuchungen bot sich der isolierte gravide Uterus der Ratte an, da an diesem Modell bisher die meisten Erfahrungen hinsichtlich der Wirkung von Substanzen auf die adrenergen β -Rezeptoren vorlagen. Der Uterus der Ratte erschien für derartige Untersuchungen auch besonders geeignet, weil er vorwiegend oder, nach einigen Autoren, sogar ausschließlich, β -Rezeptoren besitzen soll. Aus diesem Grunde war damit zu rechnen, daß man mit stimulierenden Substanzen auf die β -Rezeptoren etwaige unterschiedliche Empfindlichkeitsstadien besonders gut erfassen könne. [AHLQUIST (1948), DIAMOND und BROODY (1966), LEVY und TOZZI (1963), RUDZIK und MILLER (1962), TOTHILL (1967)] .

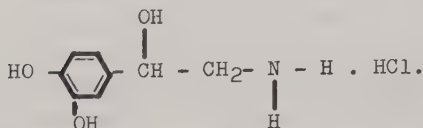
Für diese Untersuchungen wurden fünf Substanzen ausgewählt, und zwar Noradrenalin, Adrenalin, Isoprenalin, Buphenin-HCl und 1-(3-Hydroxyphenyl)-2-(3-phenyl-2-methylprop-2-ylamino) = äthanol-p-aminobenzoat (D 791 A/TV 399).

Die Auswahl dieser Substanzen erfolgte in erster Linie unter dem Gesichtspunkt, therapeutisch bereits angewendete Verbindungen, nämlich Buphenin und D 791 A/TV 399 mit der Wirkung von zwei klassischen Substanzen mit starker β -adrenerger Wirkung vergleichen zu können, nämlich Adrenalin und insbesondere Isoprenalin. Noradrenalin wurde in die Untersuchungen einbezogen, da diese Verbindung neben Adrenalin als Muttersubstanz der Katecholamine gelten kann und es vielleicht interessant erschien, durch die gleichzeitige stimulierende Wirkung auf adrenerge α -Rezeptoren etwaige andere Wirkqualitäten mit zu erfassen [GOODMAN und GILMAN (4th EDITION), FURCHGOTT (1959), MURRAY (1964)] .

II. Verwendete Substanzen

(R)

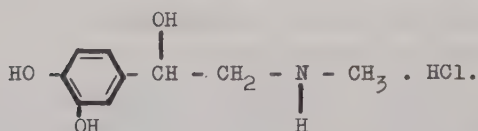
1) Noradrenalin, Arterenol



Verwendet wurde die käufliche Lösung der Farbwerke Hoechst. Die Flasche enthält 25 ml. Ein Gramm der Lösung enthält 1 mg Noradrenalin-HCl.

(R)

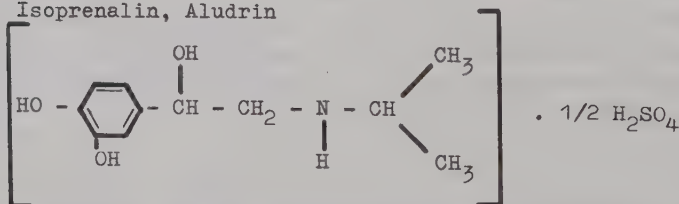
2) Adrenalin, Suprarenin



Verwendet wurde ebenfalls die handelsübliche Lösung von der Firma Farbwerke Hoechst. Auch hier beträgt die Konzentration 1 mg pro Gramm Lösung der Flasche mit 25 ml Inhalt.

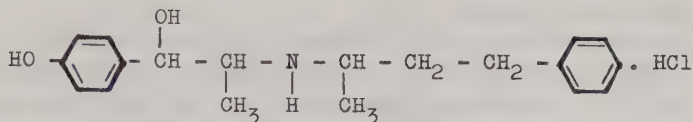
(R)

3) Isoprenalin, Aludrin



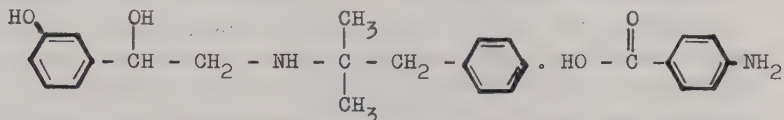
Zur Anwendung kam die handelsübliche Lösung der Firma Boehringer, Ingelheim, mit einer Konzentration von 10 mg pro Gramm Lösungsflasche zu 25 ml.

4) Buphenin, Dilatol[®]



Zur Anwendung kam eine Lösung in Ampullen mit einer Konzentration von 5 mg pro ml, hergestellt von den Tropon-Werken, Köln-Mülheim.

5) 1-(3-Hydroxyphenyl)-2-(3-phenyl-2-methylprop-2-ylamino) =
äthanol-p-aminobenzoat (D 791 A/TV 399)



Dieses Versuchspräparat der Firma Tropon-Werke, Köln-Mülheim, wurde als Salz der Paraaminobenzoessäure verwendet. Die Substanz ist in Wasser bei Zimmertemperatur leicht löslich. Zur Anwendung kam eine Stammlösung mit einer Konzentration von 5 mg pro ml.

Bei den Untersuchungen wurden die Stammlösungen mit den genannten Konzentrationen im Kühlschrank bei etwa 4°C aufbewahrt. Die für den Versuchstag benötigten Verdünnungen wurden bei Noradrenalin und Adrenalin zweimal täglich, bei den übrigen Substanzen wegen der größeren Stabilität einmal täglich frisch zubereitet. Die jeweiligen Verdünnungen wurden mit Tyrodelösung hergestellt.

Bei der Berechnung der verschiedenen für die quantitativen Untersuchungen erforderlichen Konzentrationen wurden die unterschiedlichen Molekulargewichte der Substanzen außer acht gelassen. Konzentrationsangaben erfolgten auf Gewichtsbasis. Dieses Vorgehen erscheint gerechtfertigt, da es nicht auf den Wirkungsvergleich der einzelnen Substanzen ankam, sondern lediglich die Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Trächtigkeitsdauer von jeder Substanz geprüft werden sollte.

III. Methode

1) Apparativer Aufbau

Der isolierte Uterus wurde in einem doppelwandigen Glasgefäß, das mit Tyrodelösung gefüllt ist und einen Rauminhalt von 50 ml hat, suspendiert. Während des Versuchs wurde die Tyrodelösung mit Carbogen durchperlt. Die doppelwandigen Organgefäße wurden aus einem Wasserbad mittels Thermomix[®] (Firma Braun, Melsungen) erwärmt und bei einer konstanten Temperatur von 37°C durchströmt. Aus einer Druckflasche mit 5 Litern Inhalt wurde die Tyrodelösung in das Organbad eingegeben, wobei die Flaschen in demselben Thermostaten, aus dem die Durchströmungsflüssigkeit für die doppelwandigen Gefäße entnommen wurde, ebenfalls auf einer Temperatur von 37°C gehalten wurden. Die Tyrodelösung in dem Organbad wurde am Boden des Organgefäßes abgesaugt. Der Tyrodezulauf wurde durch ein eingehängtes Plexiglasrohr geregelt, wobei die Mündung so eingestellt war, daß der Inhalt des Organgefäßes mit 50 ml konstant gehalten wurde. Etwa 15 cm oberhalb des doppelwandigen Gefäßes war ein zweiarmer Aluminiumschreibhebel angebracht, versehen mit einem Stirnschreiber. Die Hebelübersetzung betrug 1:6, so daß die Uteruskontraktionen in sechsfacher Vergrößerung isotonisch registriert wurden. Die Uterusbewegungen wurden auf einer Rußtrommel registriert.

Die Belastung des Hebels wurde jeweils dem Gewicht des Uterusstückes angepaßt; zu diesem Zweck wurde das Gewicht des Hebels mit einer Federwaage bestimmt und die Belastung am langen Hebelarm mittels Knetgummi jeweils unter Berücksichtigung des Übersetzungsverhältnisses so reguliert, daß für 1000 g Uterusstück mit Foeten jeweils 600 g Belastung gewählt wurde. Das höchste Gewicht der Belastung überschritt aber nicht 5 g.

In Abbildung 1 ist die apparative Versuchsanordnung schematisch wiedergegeben. Das Prinzip der Versuchsanordnung wurde bereits von RÜTTGERS beschrieben [RÜTTGERS (1967)].

Insgesamt standen vier Organgefäße zur Verfügung, so daß die Untersuchungen gleichzeitig an vier Uterusstücken durchgeführt werden konnten.

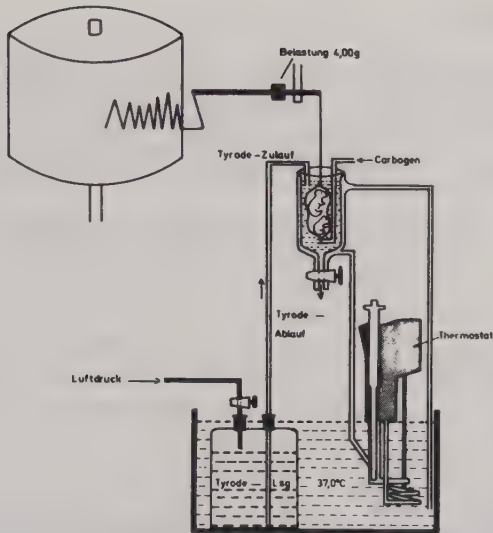


Abb. 1: Versuchsanordnung zur Prüfung von Substanzen auf ihre uterusrelaxierende Wirksamkeit am isolierten Uterus der trächtigen Ratte (nach RÜTTGERS). Inhalt des Organbades 50 ml.

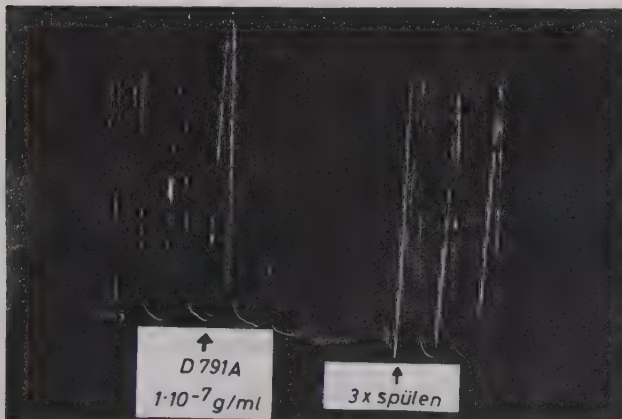


Abb. 2: Hemmung der spontanen Wehentätigkeit durch ein β -Sympathomimetikum (D 791 A/TV 399).

2) Tyrodelösung

Die Tyrodelösung wurde nach dem Rezept von MURALT, Praktische Physiologie, 3. Auflage, S. 75, hergestellt. Sie besteht aus einer Mischung zweier Stammlösungen (Tyrodelösung I und Tyrodelösung II) im Verhältnis 2:1.

Die Zusammensetzung der Tyrodelösung I pro Liter:

%

20	NaCl	=	200 g
0,5	KCl	=	5 g
0,5	CaCl ₂	=	5 g
+ 0,25	MgCl ₂	=	2,5 g

+ MgCl₂ ohne Kristallwasser. Bei Verwendung von MgCl₂ · 6H₂O wurden 5,3 g abgewogen.

Die Zusammensetzung der Tyrodelösung II pro Liter:

%

5	NaHCO ₃	=	50 g
0,25	NaH ₂ PO ₄	=	2,5 g.

Ein Liter der versuchsfertigen Tyrodelösung wurde durch Zusammengießen von 40 ml Tyrodelösung I und 20 ml Tyrodelösung II sowie Hinzufügung von 1 g D-Glukose durch Auffüllung auf 1000 ml hergestellt. Die Tyrodestammlösungen I und II wurden im Kühlraum bei 4°C aufbewahrt. Die versuchsfertige Tyrodelösung wurde täglich frisch hergestellt.

3) Versuchstiere

Zur Anwendung kamen weibliche Ratten des Stammes Wistar aus der Zucht "MUS-RATTUS", Brunnthal bei München.

Das geringste Gewicht der normalen nichtträchtigen Ratte betrug vor dem Versuch 200 g. Bei trächtigen Tieren konnte das Gewicht bis auf ca. 300 g ansteigen.

Die Ratten wurden in einzelnen Brovo Käfigen gehalten. Für den Deckakt wurden männliche Tiere derselben Rasse verwendet. Jeden Tag wurden gegen 16.30 Uhr männliche Tiere mit den weiblichen Ratten in die Brovo Einzelkäfige zusammengesetzt. Morgens gegen 8.00 Uhr wurden die Böcke herausgenommen und in ihre Käfige zurückgebracht. Von den weiblichen Tieren wurden Scheidenabstriche auf Objektträger angefertigt, wobei die Scheidenabstriche in einem Tropfen Wasser suspendiert wurden. Wenn mikroskopisch Spermien festzustellen waren, wurden die Tiere als trächtig angesehen, wobei der Tag des Spermienbefundes als erster Trächtigkeitstag angesehen wurde. Für die Untersuchung an Uteri von nichtträchtigen Tieren wurden ungedeckte, etwa 200 g schwere Ratten verwendet.

4) Einteilung der Versuchsgruppen nach Trächtigkeitstagen

Die uterusrelaxierende Wirkung der Substanzen wurde an den Uterusstücken von fünf verschiedenen Rattengruppen geprüft. Diese Unterteilung erfolgte nach der Trächtigkeitsdauer, und zwar nach dem 5., 10., 15. und 20. Trächtigkeitstag. Außerdem wurden Uterusstücke einer Gruppe nichtträchtiger Tiere einbezogen (0. Trächtigkeitstag).

Die Anzahl der jeweils in den Gruppen verwendeten Tiere ist in der Tabelle I zusammengestellt.

Da von jeder Ratte mindestens zwei Uterushörner zur Verfügung standen und von diesen Uterushörnern nach längerer Trächtigkeitsdauer sogar mehrere Uterusstücke zu gewinnen waren, ist die Anzahl der zur Untersuchung gelangten Präparate wesentlich höher als die in Tabelle I angegebene Tierzahl. So konnten am 0.-10. Trächtigkeitstag von jedem Uterushorn gewöhnlich zwei, am 15. Trächtigkeitstag zwei bis drei, am 20. Trächtigkeitstag sogar drei bis vier Präparate gewonnen werden. Am 15. und 20. Trächtigkeitstag wurden gewöhnlich zwei Foeten in den Stückchen belassen. Am 5. und 10. Trächtigkeitstage waren es mehr. Die unterschiedliche Möglichkeit, aus den Uterushörnern verschiedene Präparate zu gewinnen,

erklärt vornehmlich die verschiedene Anzahl der in der Tabelle I angegebenen Tiere. Bei den nichtträchtigen Ratten kommt hinzu, daß wegen ungenügender Spontankontraktion Uteruspräparate verworfen werden mußten (siehe unten).

Gruppe	Trächtigkeitsdauer der Ratten in jeder Gruppe	Zahl der verwendeten Tiere
0	nichtträchtige Ratten	132
1	5. Tag	59
2	10. Tag	29
3	15. Tag	47
4	20. Tag	36
Summe		303

Tabelle I. Anzahl der Tiere gruppenweise zusammengestellt.

5) Gewinnung der Uteruspräparate

Die ungedeckten, virginellen Tiere wurden mit Nackenschlag getötet und sofort entblutet. Die trächtigen Tiere wurden mit Äther narkotisiert, um vor allem bei den hochträchtigen Tieren am 15. oder 20. Trächtigkeitstage traumatische Verletzungen der Foeten zu vermeiden.

Die Bauchhöhle wurde durch eine mediale Laparatomie eröffnet. Eine Ligatur wurde mit dem Faden am kranialen Uterusende und zwar kurz unter dem Ovar angelegt. Eine weitere Ligatur wurde am Uterusansatz, und zwar kurz vor der Bifurkation befestigt. Der Faden am Ovarialende war länger als der in Bifurkationsnähe. Der Uterus wurde herauspräpariert und in zwei Teile an der Bifurkation geteilt.

Uterushörner oder die jeweils zu verwendenden Stücke wurden gewogen. Das Uterusende mit dem kürzeren Faden wurde an der Basis des Fixierrohres festgebunden, während das Ovarialende mit dem längeren Faden am kurzen Hebelarm befestigt wurde, nachdem das Uterushorn bzw. das für die Versuche verwendete Uterusstück in das mit Tyrodelösung gefüllte Organbad eingebracht war.

Die uterusrelaxierende Wirkung der Versuchssubstanzen wurde ausschließlich am spontan arbeitenden Uterusstreifen getestet.

Nach mehrmaligem Auswaschen setzen in der Regel Uteruskontraktionen von wechselnder Frequenz ein, wobei der Eintritt manchmal fünf Minuten und länger nach dem Einbringen in das Organbad dauerte (siehe Abb.2). Bei dem Beginn der Spontankontraktionen wurde die Amplitude beobachtet. Wenn die Höhe der Amplitude geringer als 3 cm war, wurde das Uterusstück verworfen. Andernfalls wurde mit der Prüfung begonnen.

6) Applikation der Prüfsubstanzen

Die Prüfsubstanzen wurden folgendermaßen appliziert:

Die Verdünnungen wurden so hergestellt, daß die Substanzen

unabhängig von ihrer Dosierung in einem Volumen von einem ml einpipetiert wurden. An jedem Uterushorn wurden verschiedene Substanzen und auch verschiedene Dosierungen mehrmals getestet. Ein Uterusstück wurde fortlaufend für mehrere Untersuchungen verwendet, solange sich nach dreimaligem Auswaschen der Badflüssigkeit eine regelmäßige reproduzierbare spontane Wehentätigkeit wiedereinstellte.

Um unter diesen Versuchsbedingungen die Substanz- und Dosierungsfolge möglichst variabel zu gestalten und keinen regelmäßigen Einfluß in der Reihenfolge der Prüfung entstehen zu lassen (z.B. durch zunehmende Erschöpfung des Uterusstückes), wurde die Reihenfolge der Applikationen nach einem Schema, das in Tabelle II dargestellt ist, programmiert.

Die Buchstaben A - E bedeuten hier entweder eine Prüfsubstanz oder verschiedene Dosen. Gewöhnlich wurde entsprechend dem Schema nach sechs Applikationen der Versuch pro Organbad beendet. Es kam aber jedoch vor, daß noch weitere Applikationen möglich waren, so daß dann die schematisch in Tabelle II dargestellte Reihenfolge erneut begann.

Ca. 5 Minuten nach dem Auftreten regelmäßiger Kontraktionen wurde die Testsubstanz in das Organbad einpipetiert. Der Zeitpunkt der Eingabe wurde auf dem Kymographen markiert, gleichzeitig wurde eine Stoppuhr gestartet. Die Testsubstanz wurde fünf Minuten in dem Organbad belassen, gleichgültig, ob ein ausreichender Effekt registriert worden war oder nicht. Die Tyrodelösung wurde mehrfach gewechselt, mindestens dreimal, und das Wiederauftreten normaler Kontraktionen abgewartet.

Applikations- ordnung	Organ- bad O ₁	Organ- bad O ₂	Organ- bad O ₃	Organ- bad O ₄
1	A	B	C	D
2	E	A	B	C
3	D	E	A	B
4	C	D	E	A
5	B	C	D	E
6	A	B	C	D

Tabelle II. Programmierte Reihenfolge der Applikation
von Testsubstanzen oder unterschiedlichen
Dosierungen.

7) Auswertung des uterusrelaxierenden Effektes

Die Beurteilung des uterusrelaxierenden Effektes erfolgte in der Weise, daß die Dosen einer Prüfsubstanz so lange variiert wurden, bis eine Reduktion der Kontraktionsamplitude auf mindestens die Hälfte erfolgte. Eine Hemmung der Kontraktionsamplitude um dieses Ausmaß wurde als positiver Effekt, eine fehlende oder geringere Hemmung als negativer Effekt gewertet (vgl. Abb.2). Die Dosenabstufungen erfolgten gewöhnlich mit dem Faktor 2, wobei für jede Dosis mehrere Uterusstücke eingesetzt wurden.

In Tabelle III ist als Beispiel für die getesteten Dosen und die Anzahl der jeweils eingesetzten Uterusstücke der Versuch mit Adrenalin wiedergegeben. Wie ersichtlich, wurden in den mittleren wirksamen Dosenbereichen gewöhnlich sieben bis fünfzehn, in geringer oder stärker wirksamen Dosenbereichen gewöhnlich drei bis vier Uterusstücke eingesetzt.

8) Bestimmung der Dosiswirkungskurven, statistische Auswertung

Als Kriterium für die uterusrelaxierende Wirkungsstärke wurden von jeder Substanz an den unterschiedlichen Trächtigkeitstagen DE_{50} -Werte ermittelt. Die DE_{50} -Werte sind definiert als die Konzentrationen, ausgedrückt in Gramm pro ml, die bei 50% der untersuchten Uterusstücke die Amplitude der spontanen Uteruskontraktionen um mindestens die Hälfte reduzieren. Diese DE_{50} -Werte wurden mit Hilfe der Probitanalyse nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Da der hierfür erforderliche Rechengang bei den Tropon-Werken auf dem IBM-Rechenautomaten 360-20 programmiert ist, konnten die DE_{50} -Werte und ihre Konfidenzbereiche in einfacher Weise ermittelt werden.

Die auf diese Weise errechneten DE_{50} -Werte sind für alle Substanzen und Trächtigkeitstage in der Tabelle IV wiedergegeben. Da bei der Berechnung im Rechenautomaten neben den

1	2	3	4	5	6
Trächtigkeitstag	Dosis g/ml	N	+	%	DE ₅₀ g/ml
0	$7,9 \times 10^{-11}$	6	1	16,7	$1,84 \times 10^{-10}$
	$1,57 \times 10^{-10}$	7	2	28,5	
	$3,13 \times 10^{-10}$	6	5	83,3	
	$6,25 \times 10^{-10}$	6	6 (5 3/4)	95,8	
5	$7,9 \times 10^{-11}$	2	0 (1/4)	12,5	$3,1 \times 10^{-10}$
	$1,57 \times 10^{-10}$	9	2	22,2	
	$3,13 \times 10^{-10}$	10	6	60,0	
	$6,25 \times 10^{-10}$	10	7	70,0	
	$1,25 \times 10^{-9}$	3	3 (2 3/4)	91,7	
10	$3,13 \times 10^{-10}$	5	0 (1/4)	5,0	$8,6 \times 10^{-10}$
	$6,25 \times 10^{-10}$	13	4	30,8	
	$1,25 \times 10^{-9}$	11	8	72,7	
	$2,5 \times 10^{-9}$	3	3 (2 3/4)	91,7	
15	$3,13 \times 10^{-10}$	3	0 (1/4)	8,3	$1,12 \times 10^{-9}$
	$6,25 \times 10^{-10}$	10	3	30,0	
	$1,25 \times 10^{-9}$	15	7	46,7	
	$2,5 \times 10^{-9}$	10	9	90,0	
	$5,0 \times 10^{-9}$	3	3 (2 3/4)	91,7	
20	$6,25 \times 10^{-10}$	4	0 (1/4)	6,25	$1,29 \times 10^{-9}$
	$1,25 \times 10^{-9}$	8	4	50,0	
	$2,5 \times 10^{-9}$	6	6 (5 3/4)	95,9	

Tabelle III. Zusammenstellung der mit Adrenalin durchgeführten Versuche am isolierten Uterus von Ratten bei spontaner Wehentätigkeit

N = Anzahl der verwendeten Uterusstücke

+ = Anzahl der positiven Reaktionen ($\hat{=}$ Verminderung der Kontraktionsamplitude um mindestens die Hälfte).

Trächtigkeitstage Substanz	0.	5.	10.	15.	20.
Noradrenalin	$5,9 \times 10^{-9}$	$1,36 \times 10^{-8}$	$4,01 \times 10^{-8}$	$6,73 \times 10^{-8}$	$7,07 \times 10^{-8}$
Adrenalin	$1,84 \times 10^{-10}$	$3,1 \times 10^{-10}$	$8,6 \times 10^{-10}$	$1,12 \times 10^{-9}$	$1,29 \times 10^{-9}$
Isoprenalin	$2,8 \times 10^{-10}$	$2,5 \times 10^{-10}$	$8,6 \times 10^{-10}$	$8,5 \times 10^{-10}$	$1,43 \times 10^{-9}$
Buphenin	$2,6 \times 10^{-9}$	$2,1 \times 10^{-9}$	$7,96 \times 10^{-9}$	$8,47 \times 10^{-9}$	$1,52 \times 10^{-8}$
D 791 A/TV 399	$1,6 \times 10^{-9}$	$1,41 \times 10^{-9}$	$6,13 \times 10^{-9}$	$4,03 \times 10^{-9}$	$6,76 \times 10^{-9}$

Tabelle IV. DE_{50} -Werte in g/ml für alle Versuchssubstanzen am 0., 5., 10., 15., und 20. Trächtigkeitstage.

DE₅₀-Werten auch die DE₅- und DE₉₅-Werte programmiert waren, ließen sich mit dieser Hilfe auch die Dosiswirkungsgerade im Wahrscheinlichkeitsnetz in einfacher Weise darstellen. In den Abbildungen 3-7 sind die Dosiswirkungsgeraden für alle Substanzen und Trächtigkeitstage graphisch dargestellt.

Um weiterhin festzustellen, ob sich die DE₅₀-Werte in Abhängigkeit von der Trächtigkeitsdauer veränderten, wurden die DE₅₀-Werte für jede Substanz in ein Ordinatensystem eingezeichnet, in dem auf der Abszisse in arithmetischen Abständen die Trächtigkeitstage und auf der Ordinate die DE₅₀-Werte in logarithmischem Maßstabe eingetragen wurden. Der logarithmische Maßstab für die Ordinate wurde gewählt, da zur Ermittlung der DE₅₀-Werte mit Hilfe der Probitanalyse bekanntlich eine logarithmische Dosenabhängigkeit vorliegen muß und zu erwarten war, daß etwaige Veränderungen der Dosen in Abhängigkeit von der Trächtigkeitsdauer ebenfalls logarithmisch erfolgen würde.

Die graphischen Darstellungen dieser Zeitwirkungskurven sind in den Abbildungen 8 und 9 wiedergegeben. Aus zeichnerischen Gründen wurden wegen der besseren Übersichtlichkeit die Ergebnisse von Isoprenalin und Adrenalin gemeinsam in der Abbildung 8 und die Ergebnisse von Noradrenalin, Buphenin und D 791 A/TV 399 in der Abbildung 9 dargestellt.

Da die DE₅₀-Werte einen deutlichen Anstieg zeigen (siehe Diskussion), der bis zu einem gewissen Grade linear ist, wurden Regressionsgeraden berechnet, die sich den DE₅₀-Werten anpassen.

Da bei einzelnen DE₅₀-Werten zum Teil recht unterschiedliche Konfidenzbereiche gefunden wurden, erfolgte die rechnerische Anpassung der Regressionsgerade unter Berücksichtigung der Gewichte dieser Konfidenzbereiche.

Im einzelnen wurden für die Berechnung folgende Formeln verwendet: [vgl. hierzu EMMENS und HARTLEY (1948)] .

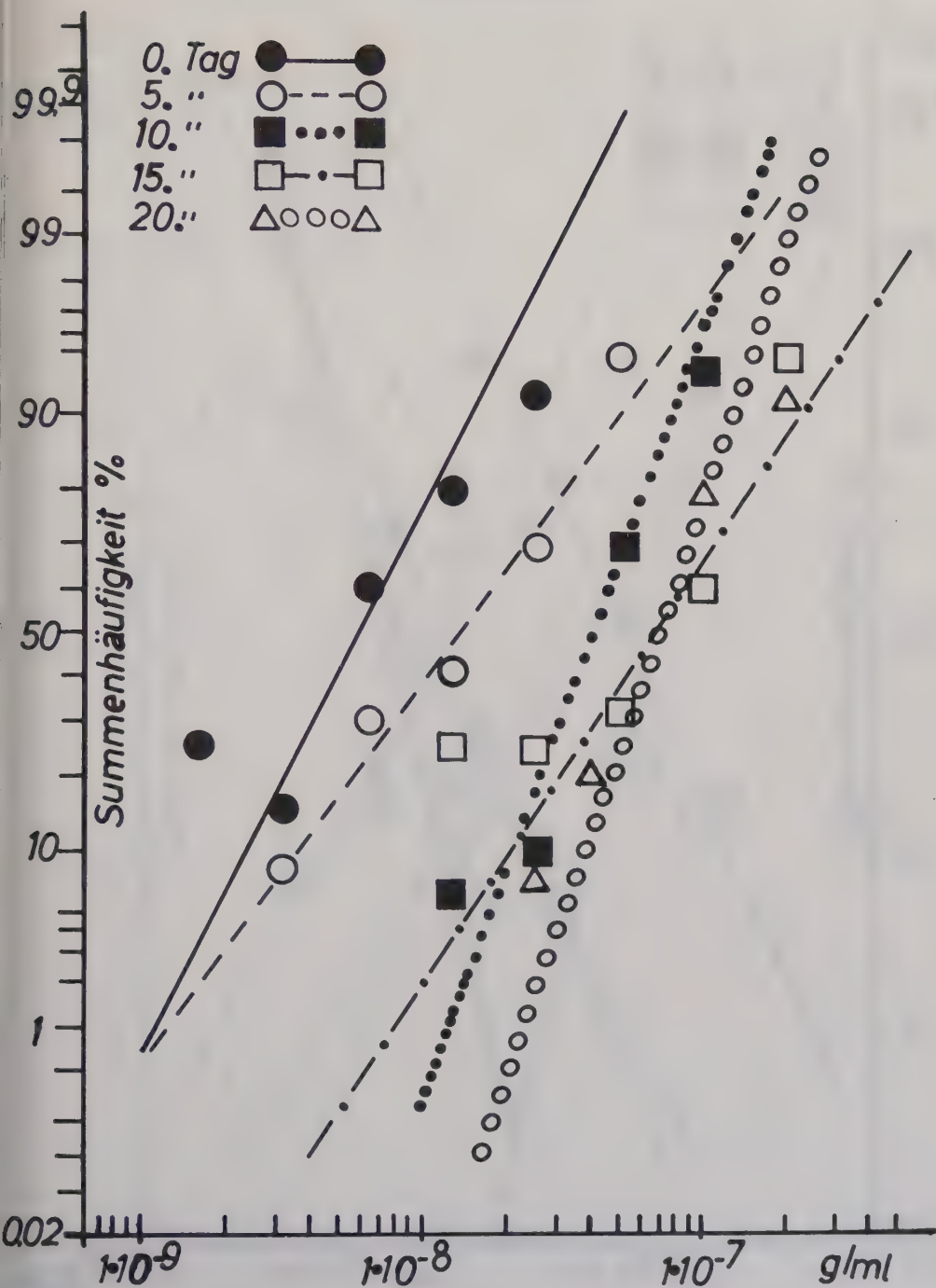
$$\begin{array}{lll} x_i & = & \text{Trächtigkeitstag} \\ y_i & = & \lg DE_{50} \\ \epsilon_i & = & \text{Konfidenzbereich} \end{array}$$

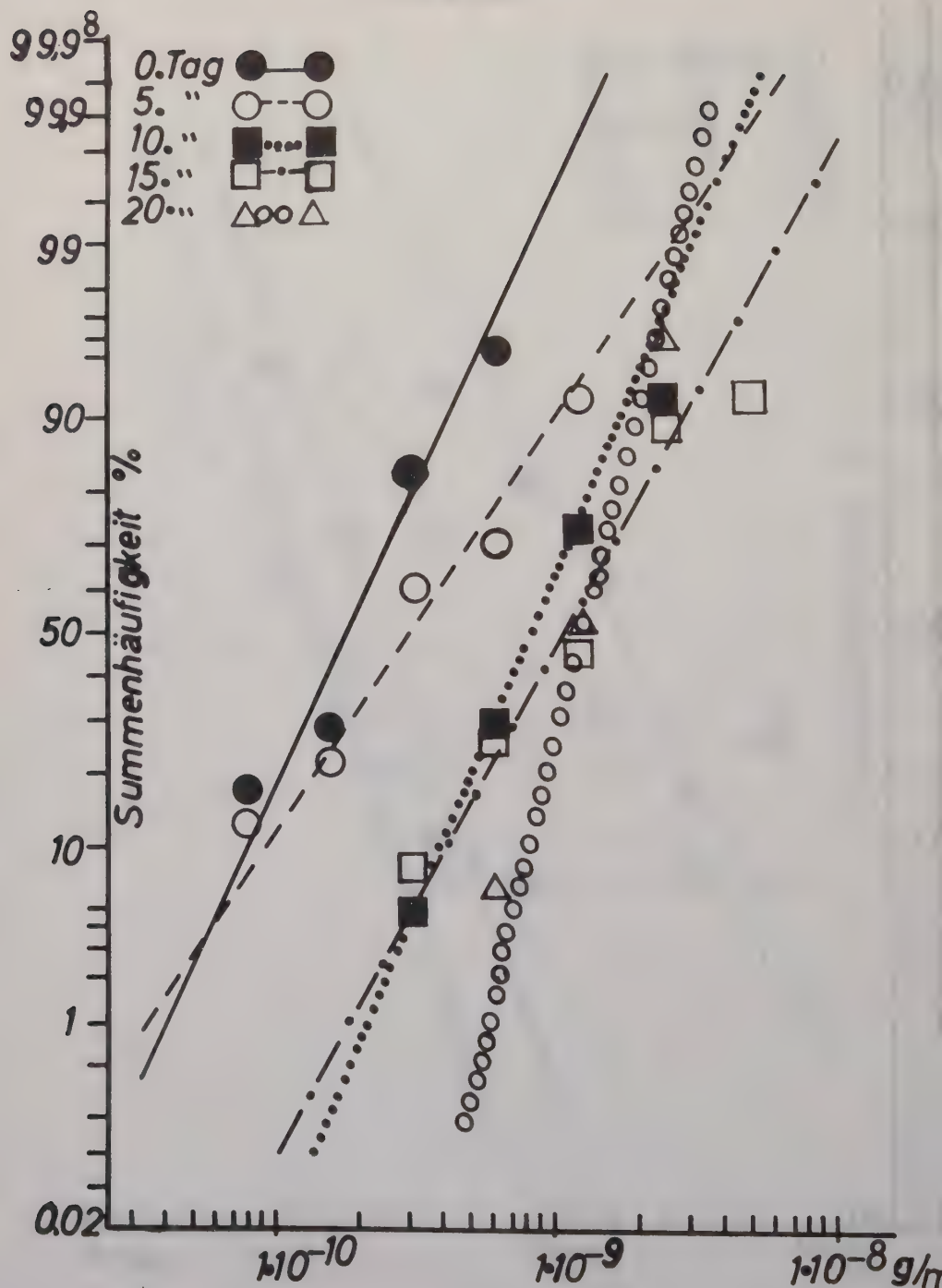
Abbildungen 3 - 7: (Seite 19 -23)

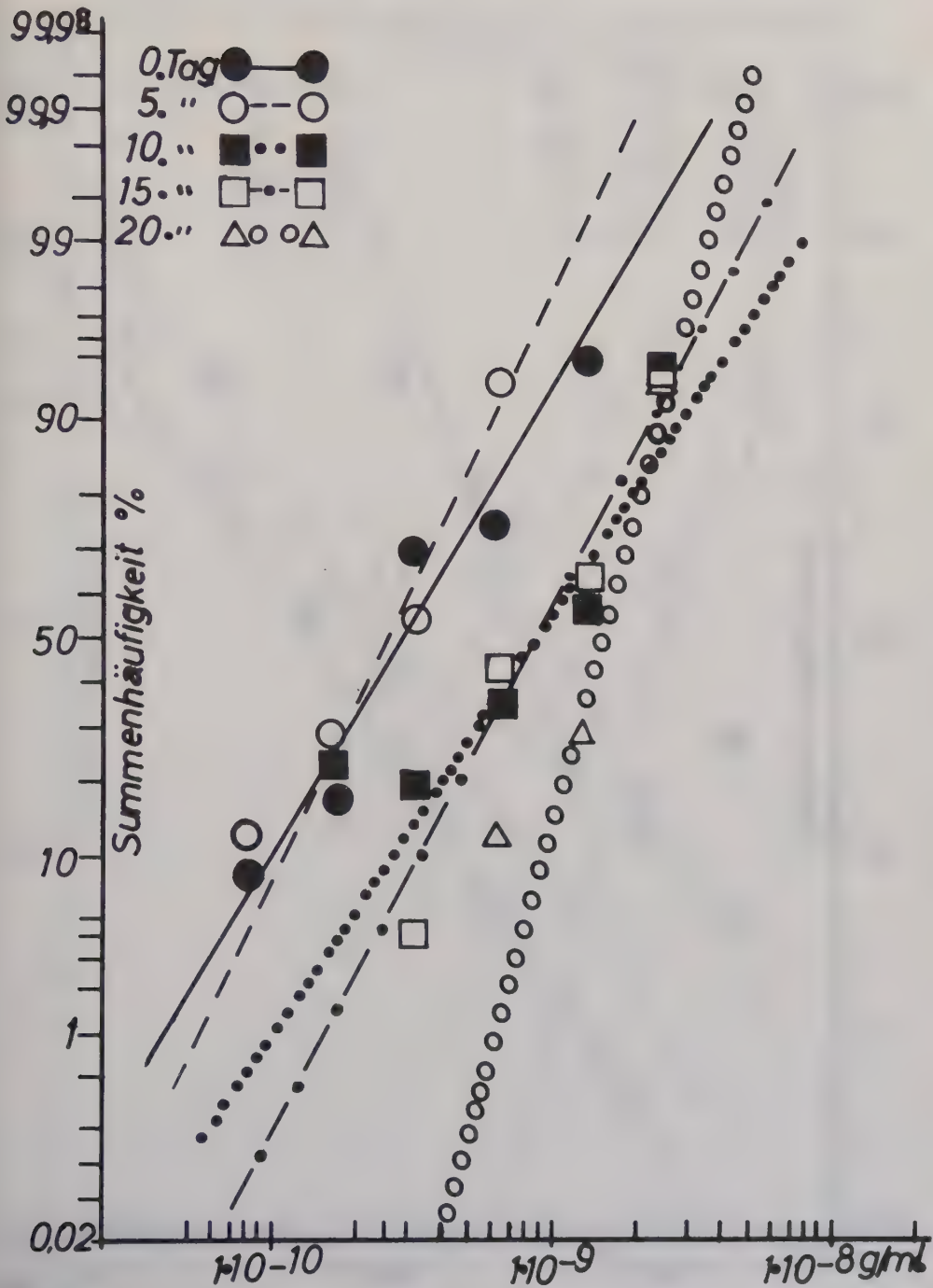
Dosiswirkungsgeraden für alle
Substanzen und Trächtigkeits-
tage im Wahrscheinlichkeits-
netz.

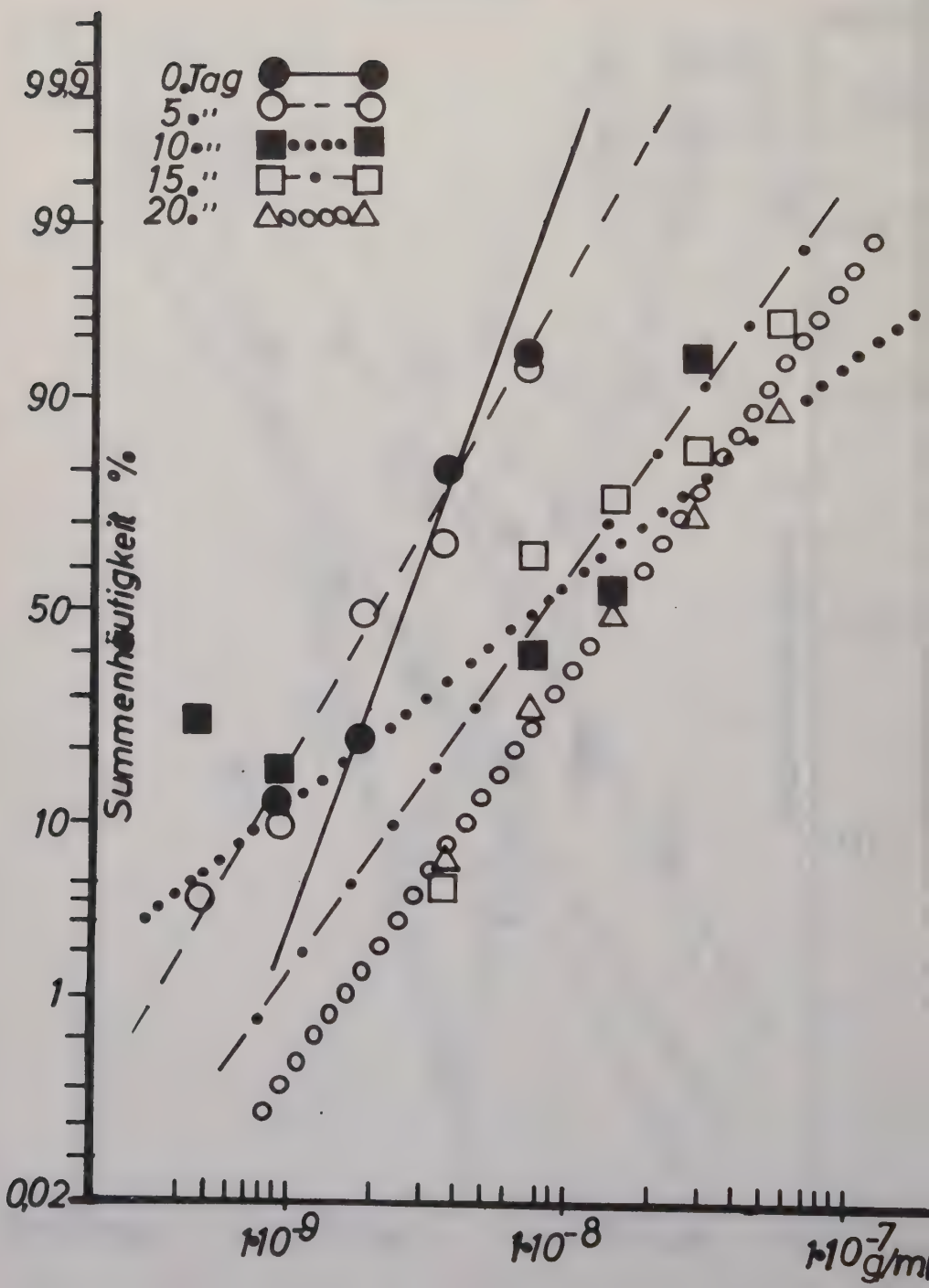
Abszisse: logarithmisch

Ordinate: Wahrscheinlichkeitsintegral

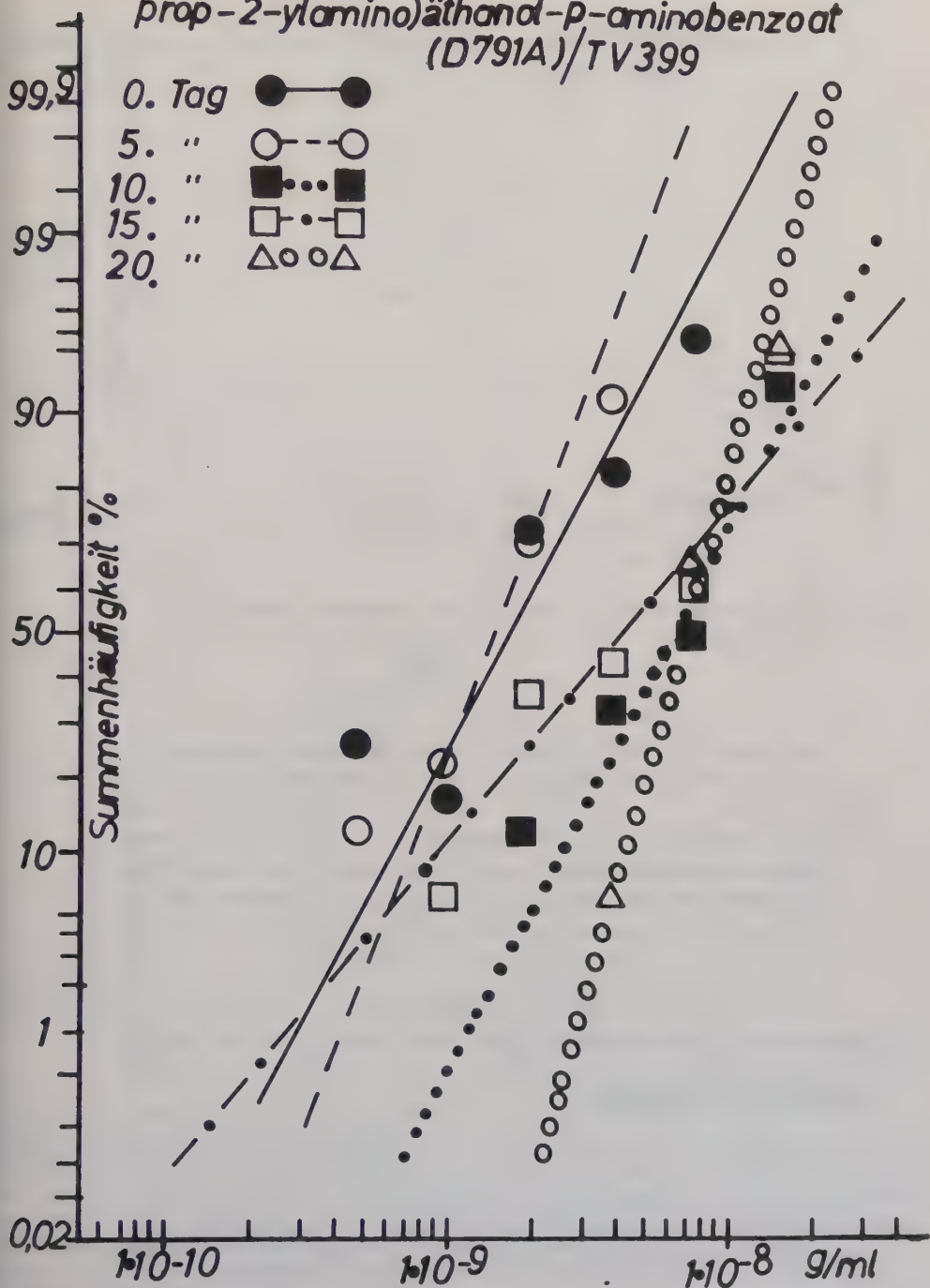








1-(3-Hydroxyphenyl)-2-(3-phenyl-2-methyl-
prop-2-ylamino)äthanol-p-aminobenzoat
(D791A)/TV399



Die Rechnung der Gewichte von ε_i erfolgte nach der Formel:

$$\varepsilon_i = \frac{1}{\left(\frac{1 - \varepsilon}{2}\right)^2} \quad (1)$$

$$\bar{x} = \frac{\sum \varepsilon_i \cdot x_i}{\sum \varepsilon_i} \quad (2)$$

$$\bar{y} = \frac{\sum \varepsilon_i \cdot y_i}{\sum \varepsilon_i} \quad (3)$$

Der Regressionskoeffizient b wurde nach der Formel gerechnet:

$$b = \frac{\sum \varepsilon_i \cdot y_i (x_i - \bar{x})}{\sum \varepsilon_i (x_i - \bar{x})^2} \quad (4)$$

Die Regressionsgerade wurde nach folgender Formel gezeichnet:

$$y = \bar{y} + b (x - \bar{x}) \quad (5)$$

Die nach der Formel 5 gezeichneten Regressionsgeraden sind in den Abbildungen 8 und 9 eingezeichnet.

Um zu prüfen, ob die erkennbare Regression und die Korrelation zwischen dem Anstieg der DE_{50} -Werte und den Trachtigkeitstagen statistisch signifikant sind, wurde der Fehler der Richtungskoeffizient b nach der Formel

$$s_b = \pm \sqrt{\frac{1}{\sum \varepsilon_i (x_i - \bar{x})^2}} \quad (6)$$

berechnet.

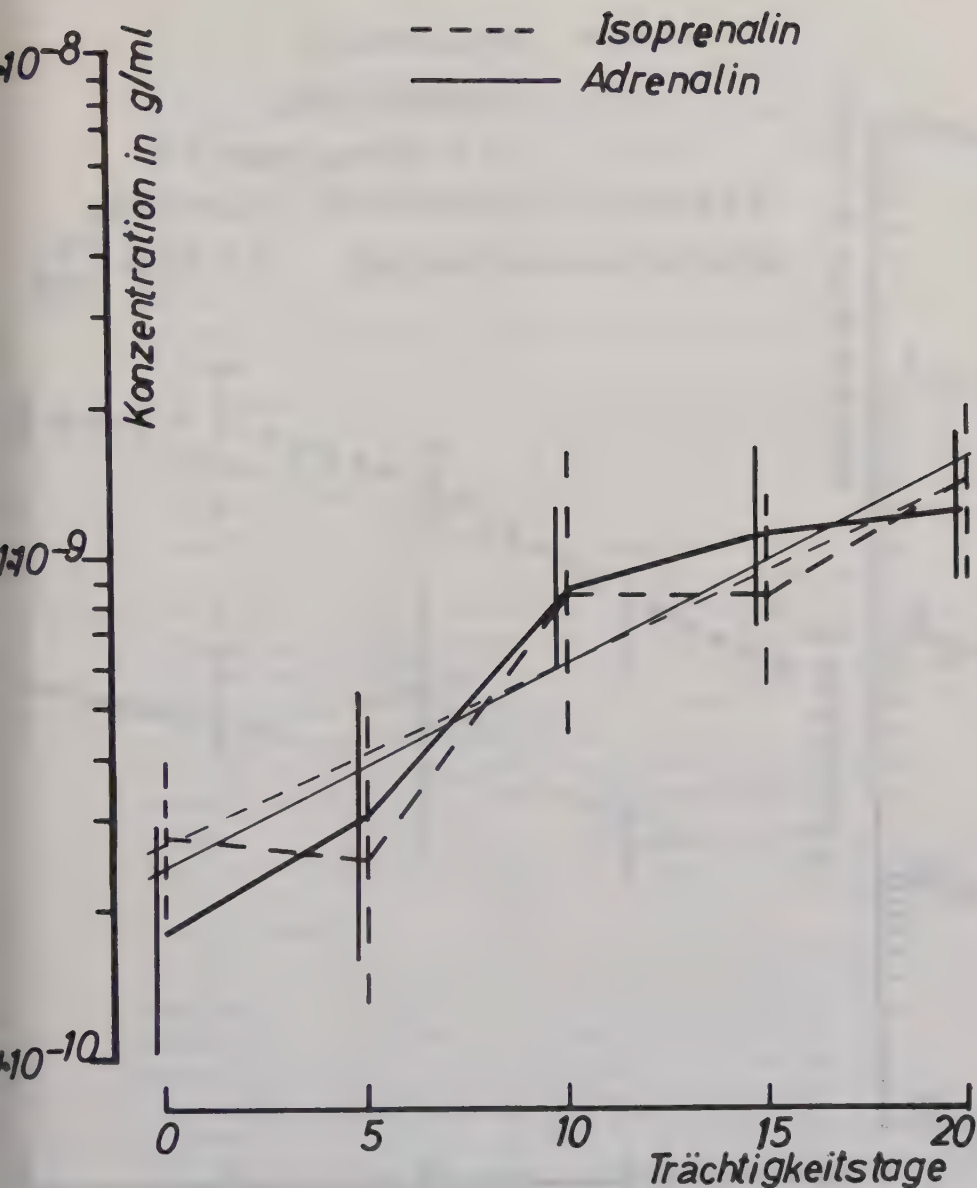


Abbildung 8: DE_{50} -Werte von Isoprenalin und Adrenalin in zeitlicher Abhängigkeit von den Trächtigkeitstagen. Die Trächtigkeitstage sind auf der Abszisse in arithmetischen, die DE_{50} -Werte auf der Ordinate in logarithmischen Abständen aufgetragen. Die senkrecht eingezeichneten Geraden geben den Konfidenzbereich für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wieder. Die dünn eingezeichneten Wirkungsgeraden stellen die aus den DE_{50} -Werten errechneten Regressionslinien dar.

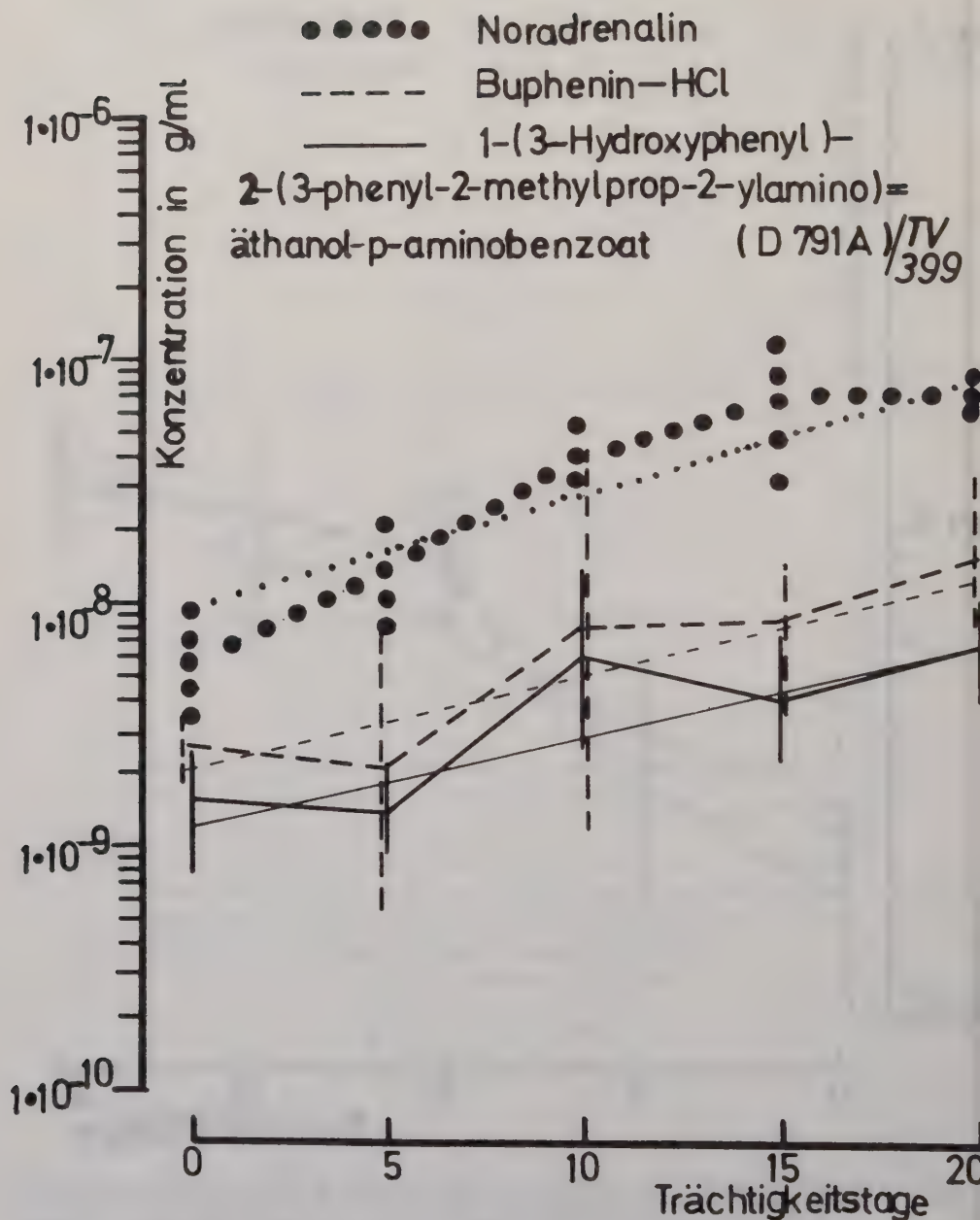


Abbildung 9: DE₅₀-Werte von Noradrenalin, Buphenin - HCL und D 791 A/TV 399. Die übrigen Erläuterungen finden sich in der Legende zu Abb. 8

als Maß für die statistische Sicherung des Korrelationskoeffizienten wurde die Testgröße t nach der Formel

$$t = \frac{b}{s_b} \quad (7)$$

berechnet.

Es handelt sich hierbei um einen statistischen Vergleich von b gegen 0.

Der erhaltene t -wert wurde in einer üblichen t Tabelle mit $f = 5 - 2$ Freiheitsgeraden aufgesucht und die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit hierzu abgelesen. Diese Werte sind in der Tabelle V wiedergegeben.

Außerdem wurde die Signifikanz der DE_{50} -Werte zwischen dem 5. und dem 10. Trächtigkeitstag sowie dem 5. und 20. Trächtigkeitstag nach der Maximum-Likelihood-Methode geprüft. Hierbei wurde jeweils der logarithmische Konfidenzbereich der Differenz für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nach der üblichen Methode zur logarithmischen Differenz der DE_{50} -Werte in Beziehung gesetzt.

Der Vergleich der Konfidenzbereiche und die entsprechenden gewonnenen Parameter sind in den Tabellen VI und VII wiedergegeben.

Versuchssubstanz	b	s_b	Irrtumswahrscheinlichkeit Signifikanz gegen 0
Noradrenalin	0,045499	$\pm$ 0,0098	2% > P > 1%
Adrenalin	0,040441	$\pm$ 0,0120	5% > P > 2%
Isoprenalin	0,036131	$\pm$ 0,0099	5% > P > 2%
Buphenin-HCl	0,036689	$\pm$ 0,0146	10% > P > 5%
D 791 A/TV 399	0,036269	$\pm$ 0,0135	10% > P > 5%

Tabelle V. Werte für b und s_b sowie der statistische Vergleich gegen 0.

Substanz	DE ₅₀ -Werte (g/ml)		bei Parallelanpassung beider Kurven				Relative Wirksamkeit nach Anpassung		lg DE ₅₀ - Quotient lg Konf.- Bereich	Irrtums- wahrschein- lichkeit (I.W.)
	bei individueller Anpassung		bei Parallelanpassung beider Kurven		DE ₅₀ - Quotient 10./5. Tag	Konfidenz- bereich d.Quotient. (I.W. 5%)				
	5. Tag	10. Tag	5. Tag	10. Tag						
Noradrenalin	1,36x10 ⁻⁸	4,01x10 ⁻⁸	1,22x10 ⁻⁸	4,60x10 ⁻⁸	3,763	1,941-7,295	1,001	< 5%		
Adrenalin	3,07x10 ⁻¹⁰	8,60x10 ⁻¹⁰	2,75x10 ⁻¹⁰	8,90x10 ⁻¹⁰	3,233	1,706-6,126	0,918	≈ 5%		
Isoprenalin	2,53x10 ⁻¹⁰	8,59x10 ⁻¹⁰	2,87x10 ⁻¹⁰	9,16x10 ⁻¹⁰	3,191	1,173-8,685	0,580	> 5%		
Buphenin	2,14x10 ⁻⁹	7,96x10 ⁻⁹	2,59x10 ⁻⁹	7,52x10 ⁻⁹	2,908	0,521-16,808	0,307	> 5%		
D 791 A/TV 399	1,41x10 ⁻⁹	6,13x10 ⁻⁹	1,48x10 ⁻⁹	5,98x10 ⁻⁹	4,037	1,883-8,653	0,915	≈ 5%		

Tabelle VI. Statistischer Vergleich der DE₅₀-Werte des 10. und 5. Trachtigkeitstages.

Substanz	DE ₅₀ -werte (g/ml)			Relative Wirksamkeit nach Anpassung			lg DE ₅₀ - Quotient lg Konf. Bereich	Irrtums- wahrsch. I.W.
	bei individueller Anpassung		bei Parallelanpassung beider Kurven	DE ₅₀ - quotient 20./5.Tag	Konfidenzber. d.Quotienten (I.W. 5%)			
	5. Tag	20. Tag						
Noraurenalin	1,36x10 ⁻⁸	7,07x10 ⁻⁸	1,22x10 ⁻⁸	7,79x10 ⁻⁸	6,389	3,391-12,036	1,464	< 5%
Adrenalin	3,07x10 ⁻¹⁰	1,29x10 ⁻⁹	2,67x10 ⁻¹⁰	1,34x10 ⁻⁹	5,008	2,510- 9,592	1,167	< 5%
Isoprenalin	2,53x10 ⁻¹⁰	1,43x10 ⁻⁹	2,44x10 ⁻¹⁰	1,63x10 ⁻⁹	6,675	3,196-13,941	1,289	< 5%
Buphenin	2,14x10 ⁻⁹	1,52x10 ⁻⁸	2,14x10 ⁻⁹	1,42x10 ⁻⁸	6,629	3,173-13,844	1,284	< 5%
D 791 A/IV 399	1,41x10 ⁻⁹	6,76x10 ⁻⁹	1,35x 10 ⁻⁹	6,93x10 ⁻⁹	5,137	2,792- 9,451	1,342	< 5%

Tabelle VII. Statistischer Vergleich der DE₅₀-werte des 20. und 5. Trächtigkeitstages

9) Die Bestimmung der Uterus-Volumina

Da mit zunehmender Trächtigkeitsdauer das Volumen der eingehängten Uterusstückchen größer wurde, betrug in zunehmendem Maße das Volumen des Organbades nicht mehr genau 50 ml, da die Badflüssigkeit durch das Volumen der Uteri vermindert wurde. Aus diesem Grunde wurden die Volumina der Uterusstückchen bestimmt, um das restliche Flüssigkeitsvolumen im Organbad angenähert zu bestimmen.

Zu diesem Zwecke wurden 10 Uterusstücke vom 20. Trächtigkeitstage mit zwei Foeten in einen Meßzylinder getaucht und das verdrängte Volumen abgelesen. Da das ermittelte durchschnittliche Volumen mit 6,35 ml recht gering war und die in das Bad eingegebene Konzentration der Prüfsubstanzen nur unwesentlich veränderte (siehe Ergebnisse), wurde auf Voluminabestimmung der Uterusstücke an den übrigen Trächtigkeitstagen verzichtet.

IV. Ergebnisse

Bei allen fünf Prüfsubstanzen ließen sich für jeden Trächtigkeitstag dosenabhängige uterusrelaxierende Effekte messen.

In Tabelle III sind als Beispiel die Ergebnisse wiedergegeben, die mit Adrenalin an den fünf verschiedenen Trächtigkeitstagen gefunden wurden. Da bei den übrigen vier Substanzen sich die Ergebnisse in prinzipiell gleicher Weise tabellarisch wiedergeben ließen, wurde auf die Angabe der einzelnen Dosen verzichtet.

Wie in der Methode unter II. 8) erläutert, wurden aus den Einzelwerten der positiven Reaktionen innerhalb jeder Dosisgruppe die Prozentzahlen errechnet und mit Hilfe der Probitanalyse nach der Maximum-Likelihood-Methode im IBM-Rechenautomaten die DE_{50} -Werte in Gramm pro ml errechnet.

In den Dosengruppen, in denen keine der geprüften Uterusstücke eine 50%ige Hemmung, also 0% positive Reaktionen erreicht wurden, wurde nach einem Vorschlag von BLISS (1937) 1/4 des Objektes als positiv reagierend eingesetzt. In gleicher Weise wurden in den Dosengruppen, in denen 100% positive Reaktionen auftraten, 1/4 des Testobjektes abgezogen. Die entsprechende Prozentzahl war ebenfalls im Rechenautomat programmiert und ging in die Probitanalyse rechnerisch ein.

Die Dosiswirkungskurven der fünf untersuchten Substanzen, die für jeden Trächtigkeitstag ermittelt wurden, sind im Wahrscheinlichkeitsnetz graphisch in den Abbildungen 3 - 7 als Wirkungsgerade dargestellt.

Wie aus diesen Abbildungen ersichtlich, sind die Dosiswirkungsgeraden mit zunehmender Trächtigkeitsdauer nach rechts verschoben in den jeweils höheren Dosenbereich. Dies gilt besonders für den Zeitraum vom 15. bis 20. Trächtigkeitstag.

Mit wenigen Ausnahmen sind auch die Dosiswirkungsgeraden weitgehend parallel nach rechts verschoben. Auffallend ist allerdings, daß durchweg die am 20. Trächtigkeitstage ermittelte Dosiswirkungsgerade steiler verläuft, als die an den übrigen Tagen ermittelten. Bei Buphenin (Abb. 6) ist die am 10. Trächtigkeitstage ermittelte Dosiswirkungsgerade flacher als die übrigen.

Die aus diesen Dosiswirkungsgeraden rechnerisch ermittelten DE_{50} -werte sind in der Tabelle IV wiedergegeben. Wie aus diesen Werten zu ersehen ist, hemmt Adrenalin die Uteruskontraktionen in dem niedrigsten Dosenbereich. Die wirksamen Konzentrationen liegen zwischen $1,84 \cdot 10^{-10}$ und $1,29 \cdot 10^{-9}$ g/ml. Aber auch bei Isoprenalin ist der Dosenbereich sehr niedrig. Er liegt hier zwischen $2,8 \cdot 10^{-10}$ und $1,43 \cdot 10^{-9}$ g/ml. Adrenalin und Isoprenalin zeigen demnach etwa die gleiche uterusrelaxierende Wirkungsstärke.

Der Dosenbereich, in dem die Versuchssubstanz D 791 A/TV 399 uterusrelaxierend wirkt, ist etwa fünf- bis zehnmal höher, als bei den beiden vorgenannten Substanzen.

Er liegt zwischen $1,6 \cdot 10^{-9}$ und $6,76 \cdot 10^{-9}$ g/ml. D 791 A/TV 399 ist also fünf- bis zehnmal wirkungsschwächer als Adrenalin und Isoprenalin.

Buphenin wirkt uterusrelaxierend in einem Dosenbereich zwischen $2,6 \cdot 10^{-9}$ und $1,52 \cdot 10^{-8}$ g/ml. Buphenin ist also zwei- bis fünfmal schwächer als D 791 A/TV 399 und rund zwölf- bis fünfzehnmal schwächer als Adrenalin und Isoprenalin.

Die höchsten Dosen zur Uterusrelaxierung wurden von Noradrenalin gebraucht; hier liegt der wirksame Dosenbereich zwischen $5,9 \cdot 10^{-9}$ und $7,07 \cdot 10^{-8}$ g/ml. Noradrenalin ist demnach rund dreißig- bis fünfzigmal schwächer hinsichtlich des uterusrelaxierenden Effektes als Adrenalin.

Wie weiterhin aus den Werten der Tabelle IV zu erkennen ist, verändern sich analog der Verschiebung der Dosiswirkungskurven in den Abbildungen 3 bis 7 die DE_{50} -werte mit zunehmender Trächtigkeitsdauer. Der Unterschied zwischen den DE_{50} -Werten vor der Trächtigkeit, also am Tage 0, ist gegenüber dem 5. Trächtigkeitstage gering. Bei Isoprenalin, Buphenin und D 791 A/TV 399 liegen die DE_{50} -werte des 5. Trächtigkeitstages sogar etwas unter den Werten vor der Trächtigkeit. Anschließend verschoben sich die DE_{50} -Werte vom 10. bis 20. Trächtigkeitstag jedoch in allen Fällen einheitlich. Bezogen auf den 0. Trächtigkeitstag sind sie bei Noradrenalin zwölfmal, bei Adrenalin siebenmal, bei Isoprenalin fünfmal, bei Buphenin sechsmal und bei D 791 A/TV 399 viermal höher am 20. Trächtigkeitstag.

Wie bei der Methode unter II. 9 bereits erwähnt, betrug die Badflüssigkeit durch die Flüssigkeitsverdrängung der im Laufe der Trächtigkeitsdauer zunehmend größer werdenden Uterusstückchen nicht mehr genau 50 ml, sondern sie war am 20. Trächtigkeitstag im Durchschnitt um 6,35 ml, also auf 43,65 ml vermindert. In Bezug auf 50 ml betrug zum Beispiel bei Adrenalin die DE_{50} am 20. Trächtigkeitstag $1,29 \cdot 10^{-9}$ g/ml. Da diese Konzentration theoretisch auf 50 ml bezogen wurde, aber die eingegebenen Substanzmengen des vorliegenden Beispiels auf 43,65 ml hätten bezogen werden müssen, ist die reale Konzentration um den

Quotienten $\frac{50}{43,65} = 1,14$ höher.

Die DE_{50} beträgt also im Falle des Adrenalins am 20. Trächtigkeitstag nicht $1,29 \cdot 10^{-9}$, sondern $1,47 \cdot 10^{-9}$ g/ml. Demnach sind die am 20. Trächtigkeitstag angegebenen DE_{50} -Werte von allen Substanzen etwa 11% höher anzusetzen. Da dies jedoch auf die Beurteilung der Ergebnisse keinen Einfluß hatte, wurde auf die genaue Umrechnung der Werte verzichtet, zumal der Einfluß an den früheren Trächtigkeitstagen immer geringer ist.

In den Abbildungen 8 und 9 sind die DE_{50} -Werte graphisch dargestellt. Hierbei ist auf der Ordinate eine logarithmische und auf der Abszisse eine arithmetische Einteilung gewählt worden. Entsprechend der bereits besprochenen Zunahme der DE_{50} -Werte mit zunehmender Trächtigkeitsdauer zeigt sich, daß sich die DE_{50} -Werte vor allem zwischen dem 5. und 20. Trächtigkeitstag erhöhen. Diese Zunahme ist besonders deutlich bei Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin. Sie ist bei Buphenin und D 791 A/TV 399 geringer.

In den Abbildungen 8 und 9 wurden auch die Konfidenzbereiche für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% mit eingezeichnet. Bei Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin sind diese Konfidenzbereiche bei allen Trächtigkeitstagen ziemlich gleich. Sie zeigen allerdings bei Buphenin und D 791 A/TV 399 besonders am 10. Trächtigkeitstage eine Abweichung von den übrigen Tagen. Am 10. Trächtigkeitstag sind sie besonders groß. Wie erwähnt, kommt diese Abweichung bei Buphenin vor allem durch den flachen Verlauf der Dosiswirkungskurve zustande.

In den Abbildungen sind außerdem die nach der in der Methode unter II. 8 angegebenen Formel errechneten Regressionsgeraden eingezeichnet, die zur Veranschaulichung des Anstiegs der Dosen in Abhängigkeit von der Trächtigkeitsdauer dienen. Die Richtungskoeffizienten (b) dieser Regressionsgeraden und ihre Fehler (s_b) konnten gleichzeitig zur Prüfung verwendet werden, ob dieser Anstieg statistisch gesichert ist.

Wie aus den Werten in der Tabelle 5 hervorgeht, sind die Richtungskoeffizienten für Noradrenalin, Adrenalin und Iso-

prenalin gegenüber 0 statistisch gesichert, da die Irrtumswahrscheinlichkeit in allen Fällen unter 5% lag. Bei Buphenin und D 791 A/TV 399 waren die Richtungskoeffizienten allerdings gegenüber 0 nicht eindeutig statistisch gesichert verschieden. Hier lag die Irrtumswahrscheinlichkeit in beiden Fällen zwischen 10 und 5%.

Wie in der Methode unter II. 8 erwähnt, wurde außerdem ein statistischer Vergleich zwischen den DE_{50} -werten des 10. und 5. sowie des 20. und 5. Trächtigkeitstages durchgeführt, da diese Werte für die Beurteilung, ob die ermittelten Unterschiede in den einzelnen Trächtigkeitsperioden statistisch gesichert sind, besonders wichtig erscheinen.

Wie aus der Tabelle VI ersichtlich ist, ist bei Noradrenalin, Adrenalin und D 791 A/TV 399 der Unterschied zwischen den DE_{50} -werten des 10. und des 5. Tages mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% gesichert, während bei Isoprenalin und Buphenin die Werte nicht überzufällig verschieden sind.

Der in Tabelle VII wiedergegebene statistische Vergleich zwischen den DE_{50} -werten des 20. und 5. Trächtigkeitstages zeigt, daß bei allen fünf Substanzen die DE_{50} -werte des 20. Tages mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% oder geringer statistisch gesichert höher sind als die DE_{50} -werte des 5. Trächtigkeitstages.

V. Diskussion

Die untersuchten Substanzen Noradrenalin, Adrenalin, Isoprenalin, Buphenin und 1-(3-Hydroxyphenyl)-2-(3-phenyl-2-methylprop-2-ylamino)äthanol-p-aminobenzoat (D 791 A/TV 399) zeigten in den vorliegenden Versuchen eine Hemmung der spontanen Uterusmotilität, wie sie durchweg in der Literatur mehrfach beschrieben ist. Adrenalin und Isoprenalin waren die wirksamsten Substanzen. Es folgten dann D 791 A/TV 399 und Buphenin. Am schwächsten wirkte erwartungsgemäß Noradrenalin.

Da nach AHLQUIST der Rattenuterus keine Rezeptoren besitzen soll, die α -adrenerg stimuliert werden können, war zu erwarten, daß Noradrenalin nur inhibitorisch und nicht auch stimu-

lierend auf die Uterusmuskulatur wirken könne, wie dies bei anderen Tierarten und beim Menschen der Fall sein soll. [CIBILS und Mitarb. (1962), GARRETT (1954), GREEFF und HOLTZ (1951), JUNG und Mitarb. (1971), KAISER (1950), TELKO (1960)] . In den vorliegenden Untersuchungen wurden jedenfalls bei Noradrenalin weder am nicht-graviden virginellen, noch am graviden Uterus motilitätssteigernde oder spasmogene Effekte beobachtet.

Bei allen Substanzen war der uterusrelaxierende Effekt dosenabhängig und in einem weitgehenden Bereich linear, so daß mit Hilfe der Probitanalyse statistisch exakt zu bearbeitende Parameter gewonnen werden konnten.

Als Maß für die uterusrelaxierende Wirksamkeit wurden die DE_{50} -Werte bestimmt, die definiert sind als die Dosen bzw. Konzentrationen in g/ml Organbad, die bei 50% der untersuchten isolierten Uterusstücke die Spontanmotilität auf die Hälfte reduzierten.

Vergleicht man bei den einzelnen Substanzen die DE_{50} -Werte, die an den virginellen Uterusstücken und den verschiedenen Trächtigkeitstagen ermittelt wurden, so ergibt sich der interessante Befund, daß mit zunehmender Trächtigkeitsdauer höhere Dosen zur Uterusrelaxierung benötigt wurden. Es trat also im Laufe der Trächtigkeit eine Wirksamkeitsabnahme ein. Diese Wirksamkeitsabnahme war besonders stark zwischen dem 5. und 10. Trächtigkeitstage. Während vor Beginn der Trächtigkeit (0. Trächtigkeitstag) und am 5. Trächtigkeitstag bei allen fünf Substanzen etwa dieselben Dosen benötigt wurden, um eine Hemmung der spontanen Uteruskontraktionen zu erzielen, wurden bei allen Substanzen am 10. Trächtigkeitstag rund 3- bis 5mal höhere Dosen zur Erzielung des gleichen Effektes benötigt. Zwar war bei Isoprenalin und Buphenin dieser Unterschied statistisch nicht gesichert, hingegen jedoch bei Noradrenalin, Adrenalin und D 791 A/TV 399. Es ist nicht anzunehmen, daß Isoprenalin und Buphenin sich prinzipiell anders verhalten als die anderen drei Substanzen. Die fehlende statistische

Sicherung bei den beiden Substanzen dürfte auf einer Inhomogenität des Untersuchungsmaterials beruhen.

Auch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zeigte sich eine Wirksamkeitsabnahme, so daß am 20. Trächtigkeitstag noch höhere Dosen benötigt wurden. Die DE_{50} -Werte des 20. Trächtigkeitstages lagen durchweg 5- bis 10mal höher als am 5. Trächtigkeitstage. Hier war der Unterschied bei allen fünf Substanzen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $<5\%$ gesichert. Auch aus diesem Grunde ist es anzunehmen, daß die fehlende statistische Sicherung zwischen dem 5. und 10. Tage bei Isoprenalin und Buphenin ohne praktische Bedeutung ist. Diese Ergebnisse zeigen also, daß zwischen dem 5. und 20. Tage der isolierte Uterus der Ratte eine abnehmende Empfindlichkeit gegenüber der uterusrelaxierenden Wirksamkeit β -adrenerger stimulierender Substanzen besitzt.

Außer dem statistischen Vergleich der DE_{50} -Werte zwischen dem 5. und 10. sowie 5. und 20. Tage wurde auch geprüft, ob der Anstieg der DE_{50} -Werte einer linearen Regression angenähert ist. Bei Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin war dies der Fall. Die errechneten Regressionskoeffizienten waren mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% gegenüber 0 verschieden, so daß sowohl der Anstieg, also die Empfindlichkeitsabnahme, als auch eine stetige lineare Zunahme der DE_{50} -Werte als statistisch gesichert gelten können. Bei Buphenin und D 791 A/TV 399 waren die Richtungskoeffizienten nicht statistisch gesichert gegen 0 verschieden, so daß eine Linearität nicht ohne weiteres angenommen werden darf. Hier dürfte in erster Linie die Beobachtung des Befundes wirksam geworden sein, daß zwischen dem 0. und 5. Trächtigkeitstage die DE_{50} -Werte sogar etwas abgesunken waren und in die Berechnungen die DE_{50} -Werte des 0. Tages mit einbezogen worden waren (vgl. Abb. 9). Außerdem besaßen die DE_{50} -Werte von Buphenin besonders große Konfidenzbereiche infolge flacher Verläufe der Dosiswirkungskurven. wahrscheinlich spielt auch hierfür eine Inhomogenität des Materials eine entscheidende Rolle. Da jedoch für die praktische Beurteilung der Befunde die Frage der Linearität ohne wesentliche Bedeutung ist, wurde diesen Ergebnissen nicht weiter nachgegangen.

Die Frage, welches die Ursache für die Empfindlichkeitsabnahme gegenüber den β -adrenergen Substanzen ist, läßt sich nur hypothetisch diskutieren, da zur Erklärung weitere biochemische

und pharmakologische Untersuchungen notwendig sind. Insbesondere muß geklärt werden, ob die Notwendigkeit, zunehmend höhere Dosen zur Uterusrelaxierung zu verwenden, parallel geht mit dem Antagonismus gegenüber einem β -Blocker, zum Beispiel Propranolol. Es könnte dann gesagt werden, ob die Empfindlichkeitsabnahme eine spezifische Abnahme der Stimulationsfähigkeit der adrenergen β -Rezeptoren darstellt.

Wenn man annimmt, daß in der Uterusmuskulatur und ebenfalls in dem übrigen Uterusgewebe vorhandene endogene Katecholamine, also Noradrenalin und Adrenalin bei der Uterusmotilität eine physiologische hemmende Wirkung besitzen, so könnte eine zunehmende Verminderung des Katecholamingehaltes während der Schwangerschaft eine höhere exogene Konzentration von β -adrenergen Adrenalinabkömmlingen notwendig machen, um experimentell die spontanen Kontraktionen der Uterustätigkeit zu hemmen. Tatsächlich geben CHA und Mitarb. (1965), SPRATTO und MILLER (1968), STONE und Mitarb. (1960), WURTMAN und Mitarb. (1963, 1964) an, daß im Uterus der Ratte die Noradrenalin-Adrenalin-Konzentrationen im Laufe der Trächtigkeit abnehmen. Diese Abnahme der endogenen Katecholamine würde die einfachste Erklärung darstellen für den Befund, daß mit zunehmender Trächtigkeitsdauer höhere Konzentrationen von β -adrenergen Substanzen benötigt werden, um eine Uterusrelaxierung zu erzielen.

In diesem Zusammenhang ist auch zu diskutieren, wie weit gegebenenfalls die im Verlaufe einer Gravidität veränderte hormonelle Situation die Uteruskontraktionen und die relaxierende Wirksamkeit beeinflussen können. Bekanntlich produziert mit zunehmender Schwangerschaftsdauer die Plazenta in vermehrtem Umfang Progesteron, dem eine motilitätshemmende Wirksamkeit auf die Uterusmuskulatur infolge Verminderung des Na-Einstroms zugeschrieben wird [JUNG (1963), MARSHALL (1962)]. Falls zwischen Progesteron und den β -adrenergen Adrenalinabkömmlingen ein synergistischer Effekt vorhanden wäre, müßte das Gegenteil der vorliegenden Ergebnisse beobachtet werden, nämlich eine zunehmende Empfindlichkeitssteigerung und nicht eine Abnahme gegenüber den β -adrenergen Substanzen, so daß etwa im Wechselspiel zwischen Progesteron

und den genannten Substanzen eine Erklärung für die Empfindlichkeitsabnahme nicht zu finden ist. Hier müßten Kombinationsversuche mit Progesteron und adrenergen Hemmstoffen zur weiteren Klärung durchgeführt werden.

Auch die sprunghafte Abnahme der uterusrelaxierenden Wirksamkeit der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Substanzen zwischen dem 5. und 10. Trächtigkeitstag ist mit einem hormonellen Einfluß schwer zu erklären. Bekanntlich erfolgt am 4. oder 5. Trächtigkeitstag bei der Ratte die Einidation, so daß es anschließend zu einer raschen Progesteronzunahme kommen könnte [BARNEA und SHELESNYAK (1960)]. Wie vorher diskutiert, wäre dann aber eher eine Wirksamkeitssteigerung als eine Wirksamkeitsabnahme zu erwarten.

Nach BARNEA und SHELESNYAK (1960) kommt es in den ersten Trächtigkeitstagen bei der Ratte vor allem am 3. Tage zu einem Anstieg der Oestrogene ("Oestrogene-Woge") und anschließend erst zu einem stärkeren Progesteronanstieg, gekoppelt mit einer Zunahme der Adrenalinkonzentration. Da allerdings die Adrenalinkonzentrationen im Verlauf der weiteren Trächtigkeit von diesen Autoren nicht untersucht wurden, und - wie oben erwähnt - aufgrund der Untersuchungen von CHA und Mitarb. (1965), SPRATO und MILLER (1968), STONE und Mitarb. (1960), WURTMAN und Mitarb. (1963, 1964) es zu einer zunehmenden Abnahme der Katecholaminkonzentration im Uterus der Ratte kommen soll, können die Befunde von BARNEA und SHELESNYAK die sprunghafte Empfindlichkeitsabnahme gegenüber den uterusrelaxierenden Substanzen zwischen dem 5. und 10. Trächtigkeitstage nicht erklären.

Die in den Abbildungen 8 und 9 bei Isoprenalin, Buphenin und D 791 A/TV 399 erkennbare geringfügige Empfindlichkeitssteigerung zwischen dem 0. und 5. Trächtigkeitstag könnte vielleicht mit dem akuten Verschwinden der von BARNEA und SHELESNYAK erwähnten "Oestrogenwoge" und einem starken Überwiegen des Progesterons zusammenhängen. Da jedoch die Unterschiede sehr gering und statistisch nicht gesichert sind, außerdem bei Noradrenalin und Adrenalin nicht beobachtet wurden, soll diese Annahme nur angedeutet werden.

Aufgrund neuerer Untersuchungen von GRÜN und Mitarb. (1971) geht die Hemmung der Motilität der Uterusmuskulatur bei vielen Substanzen mit einer Hemmung des Calciuminfluxes einher. Diese Substanzen wurden als Calciumantagonisten bezeichnet. Der Prototyp dieser Substanzen ist das Papaverin. Die muskuläre läh-

mende Wirkung dieser Stoffe kommt also durch eine Hemmung der elektromechanischen Kopplung infolge der Hemmung des Calciumeinstroms durch die Membranen zustande [GRÜN und Mitarb. (1969)].

Bei Buphenin, nicht jedoch bei Adrenalin und Isoprenalin, fanden die Autoren am trächtigen Uterus ebenfalls eine calcium-antagonistische Wirkung, so daß vielleicht bei Buphenin eine muskuläre relaxierende Komponente eine Rolle spielen kann. Ob im Laufe der Schwangerschaft gegenüber diesem Wirkungsmechanismus eine Veränderung eintritt, ist noch nicht untersucht. Eine Erklärung für den Befund, daß in den vorliegenden Versuchen alle Substanzen eine Wirkungsabnahme zeigten, dürfte demnach auch nicht in einer Veränderung des Calciumantagonismus zu vermuten sein.

Der Befund, daß mit zunehmender Trächtigkeitsdauer bei den in der vorliegenden Arbeit geprüften Substanzen höhere Dosen zur Uterusrelaxierung benötigt werden, könnte aber auch eine sehr einfache Erklärung darin finden, daß mit zunehmendem Wachstum des Uterus während der Schwangerschaft sich auch die Anzahl der β -Rezeptoren vermehrt. Hierüber dürften nur sehr schwer experimentelle oder morphologische Untersuchungen eine Aufklärung geben können. Da in der hier verwendeten Versuchsanordnung vornehmlich die Kontraktionen der Längsmuskulatur und weniger die der Ringmuskulatur registriert werden, müßte diese Wachstumszunahme und Vermehrung der Rezeptoren in erster Linie die Längsmuskulatur betreffen. Da die Masse der Längsmuskulatur die der Ringmuskulatur weit überwiegt [GANDER (1930)], ist ein solcher Zusammenhang zwischen der Zunahme der Längsmuskulatur und der Rezeptoren durchaus denkbar.

Außere Einflüsse, wie zum Beispiel eine Volumenänderung der Organbadflüssigkeit durch zunehmende Flüssigkeitsverdrängung infolge Vergrößerung der suspendierten Uterusstücke, spielen für den Befund, daß mit zunehmender Schwangerschaftsdauer höhere Dosen zur Uterusrelaxierung benötigt werden, keine Rolle. Am 20. Trächtigkeitstag betrug das durchschnittliche Flüssigkeitsvolumen in dem 50 ml Organbad nur noch 43,7 ml, so daß die tatsächlich vorhandenen Konzentrationen sogar noch um 11,4% höher anzusetzen sind.

VI. Schlußfolgerung

Die hier vorgelegten Befunde erlauben auch einen Hinweis auf therapeutische Schlußfolgerungen bei der Anwendung von Substanzen mit β -adrenerger Wirkung zur Uterusrelaxierung. Unter dem Vorbehalt, daß sich die am Rattenuterus erhobenen Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, ist die Anwendung derartiger Substanzen nicht nur bei vorzeitigem Wehenbeginn zur Beeinflussung einer Frühgeburt sinnvoll. Auch in früheren Stadien einer Schwangerschaft, also bei drohendem Abort, wäre ihre Anwendung sinnvoll. Hier könnte sogar eine stärkere uterusrelaxierende Wirkung zu erzielen sein, als in späteren Stadien einer Gravidität.

JUNG und Mitarb. (1971) berichtet bereits über sehr positive Erfahrungen bei der Behandlung des drohenden Abortus mit β -adrenergen Substanzen.

VII. Zusammenfassung

Am isolierten Uterus von nichtträchtigen virginellen und trächtigen Ratten wurde die motilitätshemmende Wirksamkeit von fünf Substanzen mit stimulierender Wirkung auf die adrenergen β -Rezeptoren untersucht.

Geprüft wurden Noradrenalin, Adrenalin, Isoprenalin, Buphenin und 1-(3-Hydroxyphenyl)-2-(3-phenyl-2-methylprop-2-ylamino)äthanol-p-aminobenzoat (Versuchssubstanz der Tropon-Werke Köln-Mülheim mit der Versuchsbezeichnung D 791 A/TV 399).

Das Versuchsziel war, die Wirksamkeit der genannten adrenergen β -Stimulatoren in Abhängigkeit von der Trächtigkeitsdauer zu bestimmen. Zu diesem Zwecke wurden DE_{50} -Werte vor Beginn der Trächtigkeit (0. Trächtigkeitstag) sowie am fünften, zehnten, fünfzehnten und zwanzigsten Trächtigkeitstage bestimmt. Die DE_{50} -Werte sind hierbei definiert als Dosen, die bei 50% der eingesetzten Uterusstücke die spontane Wehentätigkeit auf die Hälfte reduzieren.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

1. Alle fünf geprüften Substanzen hemmten vor Beginn der Trächtigkeit und an jedem untersuchten Trächtigkeitstag dosenabhängig die spontane Tätigkeit des isolierten Uterus.
2. Die wirksamen Konzentrationen (DE_{50} -Werte) lagen bei
Noradrenalin zwischen 6×10^{-9} g/ml und $7,1 \times 10^{-8}$ g/ml
Adrenalin zwischen $1,8 \times 10^{-10}$ g/ml und $1,3 \times 10^{-9}$ g/ml
Isoprenalin zwischen $2,8 \times 10^{-10}$ g/ml und $1,4 \times 10^{-9}$ g/ml
Buphenin zwischen $2,6 \times 10^{-9}$ g/ml und $1,5 \times 10^{-8}$ g/ml
D 791 A/TV 399 $1,6 \times 10^{-9}$ g/ml und $6,8 \times 10^{-9}$ g/ml.

Demnach war also die uterusrelaxierende Wirkung von Noradrenalin erwartungsgemäß 30 bis 50 mal schwächer als die von Adrenalin; Adrenalin und Isoprenalin wirkten praktisch gleich stark, dann folgten D 791 A/TV 399

und Buphenin, die ca. 2 bis 5 mal bzw. 12 bis 15 mal schwächer waren als Adrenalin.

3. Bei allen fünf Substanzen wurden im Verlaufe der Trächtigkeit zunehmend höhere Dosen benötigt, um einen uterus-relaxierenden Effekt zu erzielen. Die DE_{50} -Werte waren am 20. Trächtigkeitstage bei Noradrenalin 12 mal, bei Adrenalin 7 mal, bei Isoprenalin 5 mal, bei Buphenin 6 mal und bei D 791 A/TV 399 4 mal höher als am 0. oder als am 5. Trächtigkeitstag.
4. Der Unterschied zwischen den DE_{50} -Werten des 20. und denen des 5. Trächtigkeitstages war bei allen fünf Substanzen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% statistisch gesichert. Der Unterschied zwischen den DE_{50} -Werten des 5. und 10. Trächtigkeitstages war nur bei Noradrenalin, Adrenalin und D 791 A/TV 399, nicht jedoch bei Isoprenalin und Buphenin mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von mindestens 5% statistisch gesichert.
5. Weiterhin wurde geprüft, ob Richtungskoeffizienten von Regressionsgeraden, die im halblogarithmischen System eines Koordinatensystems dem zunehmenden Anstieg der DE_{50} -Werte in Abhängigkeit von den Trächtigkeitstagen angepasst wurden, statistisch gegen Null gesichert waren. Dies war bei Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin der Fall, so daß zumindest bei diesen Substanzen auch eine weitgehende Linearität der Empfindlichkeitsabnahme angenommen werden darf.

Die fehlende statistische Sicherung der DE_{50} -Werte zwischen dem fünften und dem zehnten Trächtigkeitstag sowie der Richtungskoeffizienten bei den erwähnten Substanzen wird auf eine Inhomogenität des Materials zurückgeführt.
6. Die Ursachen für die während der Trächtigkeitsdauer beobachtete Empfindlichkeitsabnahme gegenüber uterusrelaxierenden Substanzen mit stimulierender Wirkung auf die adrenergen β -Rezeptoren werden diskutiert. Denkbar ist vor al-

lem eine Verminderung der endogen gebildeten Katecholamine, wodurch sich die physiologische Motilitäts-
hemmung im Verlaufe einer Schwangerschaft zunehmend ab-
schwächt, sodaß höhere Dosen von exogen zugeführten
adrenergen Substanzen zur Uterusrelaxierung benötigt
werden.

Weiterhin erscheint es möglich, daß durch das zunehmen-
de Wachstum der Uterusmuskulatur, besonders der Längs-
muskulatur, im Laufe der Gravidität die Anzahl der β -
Rezeptoren zunimmt, so daß mit zunehmender Trächtigkeits-
dauer ebenfalls höhere Dosen von β -adrenergen Stoffen
zur Uterusrelaxierung erforderlich sind.

7. Die therapeutische Anwendung von Substanzen mit uterus-
relaxierender Wirkung infolge einer Stimulation der
adrenergen β -Rezeptoren erscheint aufgrund der vorge-
legten Ergebnisse nicht nur am Ende einer Schwanger-
schaft zur Hemmung der vorzeitigen Wehentätigkeit, son-
dern auch zur Uterusrelaxierung in früheren Stadien einer
Schwangerschaft bei drohender Fehlgeburt sinnvoll.

VIII. Literaturverzeichnis

- 1) AHLQUIST, R.P. A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153, 586 (1948)
- 2) ARIËNS, E.J. The pharmacology of catecholamines
WAELEN, M.J.G.A. and their derivatives part 1.
SONNEVILLE, P.F. Arzneimittelforschung 13, 541-546 (1963)
SIMONIS, A.M.
- 3) BARNEA, A. Studies on the mechanism of nidation XIV
SHELESNYAK, M.C. The catecholamine content of the uterus,
ovary and hyphophysis during early
pregnancy.
J. Endocrinology 31, 271-278 (1965)
- 4) BAYER, R. Testversuche zur Hemmung der wehen an
der gebärenden Frau mit Duvadilan.
Vortrag: Symposium über Physiologie und
Pathologie der Wehentätigkeit,
Würzburg, 1964.
- 5) BAILER, P. Wehenhemmung mit Dilatol.
WOLFF, C.-H. Der Landarzt, 43, H.14, S.673-675 (1967).
- 6) BISHOP, E.J. Isoxsuprine, a myometrial relaxant.
WOUTERSZ, T.B. J. Obstet. Gynaec. 17, 442-446 (1961)
- 7) BLISS, C.I. Ann. Appl. Biol. 24, 815 (1937)
- 8) BRÜCKE, F. Zur Pharmakologie einer neuen gefäßer-
HERTING, G. weiternden Substanz aus der p-oxy-Ephe-
LINDER, A. drin-Reihe. Wien, klin. Wschr. 11
LOUDON, M. 183-186 (1956)

- 9) WESSELIUS-DE CASPARIS, A. Results of double-blind, multicentre study with Ritodrine in premature labour, British Medical Journal 3, 144-147 (1971)
THIERY, M.
YO. LE SIAN, A.
BAUMGARTEN, K.
BROSENS, I.
GAMISANS, O.
STOLK, J.G.
VIVIER, W.
- 10) CHA, K.S. A comparison of the catecholamine concentrations of uteri from several species and alterations which occur during pregnancy.
LEE, W.C.
RUDZIK, A.
MILLER, J.W. J. Pharmacol. Exp. Therap. 148, 9-13 (1965).
- 11) CIBILS, L.A. The effects of Isoxsuprine on the contractility of the pregnant human uterus. The Congress of Mexican Fed. of Obst. and Gynec. Merida, 26-28 September 1961 (Sp).
HENDRICKS, C.H.
- 12) CIBILS, L.A. Effect of l-norepinephrine infusion on uterine contractility and cardiovascular system.
POSE, S.V.
ZUSPAN, F.P. Amer.J.Obstet.Gynec. 84, 307-317 (1962).
- 13) CIECIOROWSKA, A. Die Wirkung des Adrenalins und des Nor-adrenalins auf die Kontraktionen des menschlichen Uterus und ein Erklärungsversuch dieser Wirkung.
TELKO, M. Gynaecologia 152, 39-49 (1961).
- 14) CRETIVS, K. Zur uterusruhigstellenden Wirkung der Oxy-Ephedrin-Abkömmlinge Nyliadin und Isoxsuprine.
ZIMMERMANN, K.
STANIENDA, K. Geburtsh. u. Frauenhk. 27, 800 (1967).
- 15) DIAMOND, J. Effect of catecholamines on smooth muscle motility and phosphorylase activity.
BROODY, T.M. J. Pharmacol. Exp. Therap. 152, 202-211 (1966)

- 16) EMMENS Principles of biological assay.
HARTLEY London, Chapman and Hall Ltd. 1948
1. Edition
- 17) FURCHGOTT, R.F. The Receptors for Epinephrine and
Norepinephrine (Adrenergic Receptors)
Pharmacological Reviews 11, 429-442
(1959)
- 18) GANDER, G. Die Histogenese des Uteruswachstums
von Ratte und Maus unter der Wirkung
von Ovarial- und Hypophysenvorderlap-
penhormon im Vergleich mit derjenigen
während der Schwangerschaft.
Z.ges.exp.Med. 72, 44-64 (1930)
- 19) GANS, P. A method for testing long-acting utero-
v. PROOSDIJ, J.N. relaxing agents.
Arch. int. Pharmacodyn. 175, No. 2,
251-256 (1968)
- 20) GARRET, W.J. The effects of adrenalin and noradre-
nalin on the intact human uterus in
late pregnancy and labour.
J. Obstet. Gynec. Brit. Empire 61,
586-589 (1954)
- 21) GREEFF, K. Über die Uteruswirkung des Adrenalins
HOLTZ, P. und Arterenols. Ein Beitrag zum Problem
der Uterusinnervation.
Arch. int. Pharmacodyn. LXXXVIII No.2,
228 (1951)
- 22) GOODMAN The pharmacological basis of thera-
GILMAN peutics 4th Edition. Maxmillan,
New York

- 23) GRÜN, G. Elektromechanische Entkoppelung
FLECKENSTEIN, A. durch "muskulotrope" Relaxantien
TRITTHART, H. an der Uterusmuskulatur.
Arch. Pharmak. exp. Path. 264,
239 - 240 (1969)
- 24) GRÜN, G. Hemmung der Motilität isolierter
FLECKENSTEIN, A. Uterus-Streifen aus gravidem und
BYON, K.Y. nicht gravidem menschlichen Myometrium
durch Ca^{++} Antagonisten und Sympatho-
mimetica.
Arzneimittelforschung 21, 1585-1590
(1971)
- 25) HENDRICKS, C.H. The use of Isoxsuprine for the arrest
of premature labor.
Clin. Obstetr. Gynec. 7, 687-694 (1964)
- 26) HENDRICKS, C.H. The pharmacological control of excessive
CIBILS, L.A. uterine activity with Isoxsuprine
POSE, C.V. Am. J. of Obst. and Gynec. 82, 1064-78
ESKES, Th.K.A.B. (1961)
- 27) HOLTZ, P. Die Reaktion des Katzen- und Meerschwein-
WÖLLPERT, K. chenuterus auf Adrenalin während der ver-
schiedenen Stadien des Sexualzyklus und
ihre hormonale Beeinflussung.
Arch. f. exp. Path. und Pharmak. 185,
20 - 41 (1937)
- 28) HÜTER, J. Situationsgerechte Toko- und Tonolyse
in der Geburtshilfe.
Med. Welt 19 (N.F.), 2023-2032 (1968)
- 29) HÜTER, J. Indikationen und Kontraindikationen zur
RÜTTGERS, H. Wehenförderung und Wehenhemmung.
Schweizerische Rundschau für Medizin.
Praxis 58, Nr. 47, 1536 - 1538 (1969)

- 30) JUNG, H. Die Uterusmotilität unter dem Einfluß der Plazenta und ihrer Hormone. Arch. f. Gynäk. 198, 145-149 (1963)
- 31) JUNG, H. Zur Wirkung α und β -adrenergischer
ABRAMOWSKI, P. Substanzen am menschlichen Uterus
KLÖCK, F.K. und Nebenwirkungen auf Mutter und
SCHWENZEL, W. Kind.
Geburtsh. u. Frauenhk. 31. Heft Nr.1, 11
(1971)
- 32) KAISER, I.H. The effect of epinephrine and nor-
epinephrine on the contractions of
the human uterus in labor.
Surgery. Gynaecology and Obstet. 90,
649-654 (1950)
- 33) KAISER, I.H. The effect of adrenalin on the
HARRIS, J.S. pregnant human uterus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 59, 775-784
(1950)
- 34) KEPP, R. Die medikamentöse Behandlung der dro-
WOLFF, C.-H. henden Fehl- und Frühgeburt.
Die ärztliche Fortbildung 6, 300 (1967)
- 35) KRAPOHL, A.J. Isoxsuprine suppression of uterine
ANDERSON, J.M. activity.
EVANS, T.N. Obstet. and Gynec. Vol. 32, No. 2,
178-87 (1968)
- 36) LANDESMAN, R. The relaxant action of ritodrine,
WILSON, K.H. a sympathomimetic amine, on the uterus
CONTINHO, E.M. during term labor.
KLIMA, I.M. Amer. J. Obstet. Gynec. 110, No.1
MARCUS, R.S. 111-114 (1971)

- 37) LEVY, B. The adrenergic receptive mechanism
TOZZI, S. of the rat uterus.
J. Pharmacol. exp. Ther. 142, 178-184
(1963)
- 38) LISH, P.M. The uterine relaxant properties of
HILLYARD, I.W. Isoxsuprine.
DUNGAN, K.W. J. Pharmacol. exp. Ther. 129, 438-444
(1960)
- 39) LORENZ, D. Internationales Symposium in Bad
Aachen, Methoden der pharmakologi-
schen Geburtserleichterung und Uterus-
relaxation, 12.- 14. Juni 1970
- 40) LORENZ, D. Kolloquium über Wehenhemmung und
JUNG, H. Gestoseprophylaxe.
NEUBÜSER, D. Tropon-Werke 25. Januar 1971
SCHWARZ, H.J.
- 41) MAHON, W.A. The in vivo effects of beta adrener-
REID, D.W.J. gic stimulation and blockade on the
DAY, R.A. human uterus at term.
J. Pharmacol. exp. Ther. 156,
178-185 (1967)
- 42) MARSHALL, J.M. Regulation of activity in uterine
smooth muscle.
Physiol. Rev. 42, 213-227 (1962)
- 43) MOSLER, K.H. Tocolysis: Symposium in Würzburg 1964.
Bibl. gynaec. Fasc. 42, pp. 198-216
(S.Karger, Basel/New York 1966)
- 44) MOSLER, K.H. Klinisch-pharmakologische Untersu-
chungen zur Uterusdynamik.
Arzneimittelforschung, 19. No. 5,
810-813 (1969)

- 45) MOSLER, K.H.
SCHWALM, H. Vergleichende Untersuchungen toko-
lytisch und relaxierend wirkender
Substanzen am isolierten Uterus.
Zbl. Gynäk. 87, 603-613 (1965)
- 46) MURALT Praktische Physiologie 3. Auflage
S. 75
- 47) MURRAY, E.E. Advances in Pharmacology, Vol. 3
174 - 179, (1964)
- 48) POSE, S.V.
CIBILS, L.A.
ZUSPAN, P.F. Effect of 1-epinephrine infusion on
uterine contractility and cardiovascular
system.
Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 297-306
(1962)
- 49) RUDZIK, A.D.
MILLER, J.W. The effect of altering the catechola-
mine content of the uterus on the rate
of contractions and the sensitivity of
the myometrium to relaxin
J. Pharmacol. Exp. Therap. 138, 88 - 94,
(1962)
- 50) RÜTTGERS, H. Inaugural-Dissertation, Frankfurt 1967
"Der Einfluß von Duvadilan[®] (Isoxsuprin)
auf die Spontanaktivität des isolierten
schwangeren Ratten- und Mäuseuterus
(isometrische und isotonische Registrier-
ung)".
- 51) SCHUH, F. Wehenhemmung durch Stimulierung adre-
nerger Beta-Rezeptoren des Uterus.
Geburtsh. u. Frauenhk. 30, 143-150
(1970)
- 52) SPRATTO, G.R.
MILLER, J.W. The effect of various estrogens on the
weight, catecholamine content and rate
of contractions of the rat uteri.
J. Pharmacol.exp.Ther. 161, No. 1, 1-6 (1968)

- 53) STONE, M.L. Epinephrine and Norepinephrine
PILIERO, SAM J. in Pregnancy.
HAMMER, H. Obstetrics and Gynecology Vol. 16
PORTNOY, A. No. 6 (1960)
- 54) TELKO, M. Die Rolle des Noradrenalin bei der
Regelung der gestörten Wehentätig-
keit.
Zentralblatt für Gynäkologie 82,
817-827 (1960)
- 55) TOTHILL, A. Investigation of adrenalin reversal
in the rat uterus by the induction of
resistance to isoprenalin.
Br. J. Pharmacol. Chemother. 29,
291-301 (1967)
- 56) TYACK, A. J. In-vivo response of the human uterus
BAILLIE, P. to Orciprenalin in early labour.
MEEHAN, F.P. British Medical Journal 2, 741-743
(1971)
- 57) WOLFF, C.-H. Tokometrische Untersuchungen während
der intravenösen Applikation von
Duvadilan.
Geburtsh. u. Frauenhk. 26, 1593 (1966)
- 58) WOLFF, C.-H. Die medikamentöse Behandlung der vor-
zeitigen Wehentätigkeit.
Zschr. Geburtsh. u. Gynäkologie 167,
Band 1. Heft, Seite 68-76 (1967).
- 59) WOLFF, C.-H. Habilitationsschrift, Gießen 1968
"Untersuchungen zur Frage der Wehen-
hemmung."
- 60) WURTMAN, R.J. Uterine epinephrine and bloodflow in
AXELROD, J. pregnant and postparturient rats.
KOPIN, I.J. Endocrinology 73, 501-503 (1963)

61) WURTMAN, R.J.
AXELROD, J.
POTTER, L.T.

The disposition of catecholamines in
the rat uterus and the effect of drugs
and hormones.

J. Pharmacol. 144, 150 (1964)

Herrn Prof. Dr. M. Frimmer danke ich
für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. D. Lorenz danke ich für die
Anleitung und Beratung bei meinen Ver-
suchen.

Frau U.Kairies danke ich für die Hilfe
bei der technischen Durchführung der
Versuche.

IX. Lebenslauf

Am 19. 5. 1924 wurde ich, Oluyimika Olumide Thompson, als Sohn des Angestellten J.A.G. Thompson und seiner Ehefrau, der Lehrerin C.O. Thompson, geb. Sowande, in Lagos, Nigeria, geboren. Ich besuchte dort die Schule bis zum Jahre 1943 und bestand in diesem Jahr das Abitur an der "Methodist Boys' High School".

Nach dem Abitur war ich "civil servant" (Staatsbeamter) in Lagos von 1944 bis 1948.

1948 fuhr ich nach England, um meine Ausbildung weiter fortzusetzen. In England besuchte ich die Vorlesungen in den naturwissenschaftlichen Fächern an der "Chelsea Polytechnic" in London (heute "Chelsea College of Science and advanced Technology").

Als "internal student" der Universität zu London bestand ich die Zwischenprüfung des B.Sc. Examens der Universität in den Fächern Physik, Chemie und Zoologie.

Während meines Aufenthaltes in England war ich außerdem Staatsbeamter. Gleichzeitig besuchte ich den Abendkursus für den ersten Teil des Abschlußexamens B.Sc. der Universität London in den Fächern Chemie, Botanik und Zoologie.

Im Jahre 1958 kam ich in die Bundesrepublik Deutschland und begann an der Universität Würzburg zuerst Humanmedizin und später Biologie zu studieren. Wegen sprachlicher und anderer unerwarteter Schwierigkeiten mußte ich das Studium wechseln.

Im Jahre 1963 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Justus Liebig-Universität in Gießen. Das Staatsexamen für Veterinärmedizin bestand ich im Jahre 1969.

In der pharmakologischen Abteilung der "Tropon-Werke" in Köln-Mülheim fertigte ich von März 1970 bis November 1971 meine Doktorarbeit in dem Fach "Pharmakologie" an.

